



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ

ВТОР ЦИКЛУС СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ СТУДИИ

Дипломиран стручен лаборант по медицинска лабораториска
дијагностика специјализиран за хемиско биохемиска лабораторија

МАРИЈА НАУМОВСКА

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД

**Мозочен натриуретичен пептид кај пациенти со срцева
слабост во корелација со традиционалните биомаркери
на бубрежната функција**

Ментор: Доц. д-р Татјана Рушковска

Штип, август 2014

КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНКА И ОДБРАНА

1. Проф. д-р Дарко Бошнаковски- претседател
2. Проф. д-р Биљана Ѓорѓеска- член
3. Доц. д-р Татјана Рушковска- член

Ја изразувам мојата благодарност до мојот ментор Доц. д-р Татјана Рушковска, за стручната помош и професионалната посветеност при изработката на овој труд.

Благодарност изразувам на Специјалната болница по хируршки болести „Филип Втори“ што ми ја овозможија изработката на овој специјалистички труд, до д-р Тања Ангешева и тимот на биохемиската лабораторија под раководство на инж. Александра Црвенпанова за обуката и помошта при работата.

На крај, најголема благодарност на моите родители кои ми даваат поддршка низ сите животни предизвици, безрезервно веруваат во мене и ми помагаат во секој поглед.

КРАТОК ИЗВАДОК

За време на третманот на срцева слабост, влошувањето на бубрежната функција е честа компликација што резултира со комплексен клиничен тек. Од друга страна, реналната дисфункција е силен независен предвидувач на долгорочни непожелни исходи кај пациенти со акутна срцева слабост.

Срцевата слабост е главен извор на хоспитализација и морталитет. Пациентите покажуваат симптоми на тешка диспнеа поради белодробна конгестија, која е карактеристичен знак за оваа болест. Затоа, елиминирањето на вишокот на течност треба да биде примарна цел на третманот. Исто така, постојат значителни докази дека акумулацијата на течност е поврзана со морбидитет, морталитет и реадмисија на срцева слабост. Преку бубрезите се исфрла најголемиот дел од течностите во организмот, но голем број на пациенти имаат придружена ренална дисфункција или влошување на бубрежната функција за време на хоспитализација. Срцето и бубрезите се многу тесно поврзани. Така, пореметување на функцијата на срцето кое може да доведе до ренална дисфункција се нарекува кардиоренален синдром или во инверзија ренокардијален синдром.

Од комората на срцето се лачи мозочен натриуретичен пептид (БНП). Нивото на циркулирачки БНП се зголемува пропорционално во однос на сериозноста на срцева слабост. Па така и при минимални симптоми на срцева слабост, БНП е детектиран во циркулацијата.

Како биомаркери за докажување на бубрежната функција, испитувани беа уреата и креатининот. Уреата (BUN) се произведува како метаболички продукт на протеините. 90% од уреата се екскретира преку бубрезите. Креатининот (CREA) е производ на метаболизмот на мускулите. Поточно се добива како резултат на разложување на креатинот и фосфокреатинот.

Во истражувањето беа опфатени педесеттина пациенти со срцева слабост. Мерени беа концентрациите на БНП, уреа и креатинин, пред и постоперативно. По што со статистичка обработка беше извршена меѓусебна корелација на истите.

Клучни зборови: акутна срцева слабост, функцијата на бубрезите, кардиоренален синдром, уреа, креатинин, БНП.

ABSTRACT

During the treatment of heart failure worsening of renal function often occurs and results in a complex clinical course. Furthermore, renal dysfunction is a strong independent predictor of longterm adverse outcomes in patients with hart failure.

Heart failure is a major source of hospitalization and mortality. Patients with heart failure usually present with severe dyspnea due to pulmonary congestion which is the hallmark of heart failure. Therefore, elimination of excess fluid should be the primary target of treatment. Also, there is substantial evidence that fluid accumulation is associated with morbidity, mortality, and readmission with heart failure. Kidney is the main release of congestion, but many of heart failure patients have accompanying renal dysfunction or experience worsening of renal function during hospitalization. The heart and kidney are very closely related. Thus, impairment of cardiac function can make renal dysfunction, recently referred to as “cardiorenal syndrome” or inversely as “renocardiac syndrome”.

The ventricles of heart secrete brain natriuretic peptide (BNP). Circulating BNP level increases proportionally in relation to the severity of heart failure. Thus, with minimal symptoms of heart failure BNP is detected in the circulation.

As biomarkers of renal function were examined urea and creatinine.

Urea (BUN) is produced as a metabolic product of protein. 90 % of urea is excreted through the kidneys.

Creatinine (CREA) is a product of muscle metabolism, produced as a result of degradation of creatine and phosphocreatine.

This study included fifty patients with heart failure. Concentrations of BNP, urea and creatinine were measured before surgery and postoperatively.

The statistical processing was performed on correlation between each of them.

KEY WORDS: Acute heart failure; Kidney function; Cardiorenal syndrome, Urea, Creatinine, BNP.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	8
2. ЧОВЕЧКОТО СРЦЕ - ПУМПА	9
3. СРЦЕВА СЛАБОСТ	10
4. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА	12
5. ЕТИОЛОГИЈА	14
6. КАРДИОРЕНАЛЕН СИНДРОМ ПРИ СРЦЕВА СЛАБОСТ	16
7. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА СРЦЕВАТА СЛАБОСТ	18
7.1. Проблеми со хемодинамиката	18
7.2. Улога на неурохормоните при состојба на срцева слабост	19
8. СИМПТОМИ НА СРЦЕВА СЛАБОСТ	23
9. ЛАБОРАТОРИСКИ ПАРАМЕТРИ	24
9.1. Мозочен натриуретичен пептид- БНП	24
9.2. Биомаркери за докажување на ренална инсуфициенција	26
9.3 Останати релевантни срцеви маркери	28
10. НОВИ БИОМАРКЕРИ	31
11. ЕКСТРАКОРПОРАЛНА ЦИРКУЛАЦИЈА ПРИ ОПЕРАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СРЦЕВА СЛАБОСТ	33
12. ЕЛЕКЦИОНА ФРАКЦИЈА	34
13. ТЕРАПИЈА	35
13.1. Корекција на венскиот застој со помош на диуретици	35
13.2. Антагонисти на вазопресинските рецептори тип 2 (B_2)	36

13.3. Антагонист на алдостеронот	36
13.4. Бета-блокатори	36
13.6. Корекција на хемодинамиските неправилности	37
13.7. Друга медикаментозна терапија	38
14. НЕУРОХОРМОНАЛНА БЛОКАДА	40
15. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО	41
16. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	45
17. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА	46
17.1. Останати испитувања	50
17.2. Групирање на пациентите	50
17.3. Статистички методи	51
18. РЕЗУЛТАТИ	52
19. ДИСКУСИЈА	76
20. ЗАКЛУЧОК	81
21. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	82

1. ВОВЕД

При состојба на срцева слабост, бубрежната инсуфициенција е чест и основен маркер за лоша прогноза. Влошување на бубрежната функција за време на хоспитализација кај пациенти со акутна срцева слабост се случува често и исто така може да има прогностичко значење.¹ Неколку студии покажаа дека дури и мали промени во бубрежната функција се поврзани со продолжување на болничкиот престој, зголемување на болничките трошоци, зголемена смртност во болнички услови, повисока стапка на смртност, а рехабилитацијата е долга. Сепак, не сите објавени резултати се согласуваат дека влошената бубрежна работа е поврзана со влошување на клиничките резултати.²⁻⁴ Покрај тоа, не сите студии ја прифатиле истата дефиниција за влошена бубрежна работа. Исто така, истражувањата опфаќале краткорочен период од текот на болеста и голем дел од резултатите се вадени ретроспективно. Поради сето ова заклучуваме дека улогата која ја игра влошувањето на бубрежната работа во процесот на акутната срцева слабост треба да биде подобро проучена.

2. ЧОВЕЧКОТО СРЦЕ - ПУМПА

Човечкото срце е пумпа, изградена од мускулно ткиво. Составено е од четири шуплини, од кои две се комори, а две преткомори. Преткоморите се наоѓаат во горниот дел на срцето, односно врвот, додека коморите се наоѓаат во долниот дел, односно дното. Во десната преткомора се наоѓа посебна група на клетки, наречени синусен јазол. Синусниот јазол генерира електрични стимулации кои создаваат срцеви контракции и ја испумпуваат крвта. Секоја контракција претставува чукање на срцето. Кога срцето се контрахира се наоѓа во фаза наречена систола, а фазата кога срцето се одмора се вика дијастола.⁵

3. СРЦЕВА СЛАБОСТ

Срцевата слабост претставува состојба во која срцето не може да достави доволно количество на крв, кислород и други материи за потребите на метаболизмот, без разлика дали човекот мирува или е под некое оптоварување. Срцевата слабост е најчеста болничка дијагноза кај луѓето над 65 години.⁶

Настанува од најразлични причинители. Понекогаш точниот причинител не може да биде пронајден. Но, најчести причинители на срцева слабост се:

- коронарна болест (зацепување на крвните садови на срцето);
- срцеви мани (вродени и стекнати);
- воспаление на срцевиот мускул (миокардитис);
- покачен крвен притисок (хипертензија);
- проблеми со срцевите валвули;
- абнормални срцеви отчукувања (аритмии);
- кардиомиопатии;
- заболување на срцевата обвивка;
- тешки заболувања на црниот дроб (цироза);
- заболување на бубрезите (нефротски синдром);
- заболувања на белите дробови (опструктивен синдром);
- анемии;
- користење на токсични супстанции (алкохол, злоупотреба на дрога);
- дијабетес;
- тироидни проблеми.

Срцевата слабост може да биде прикриена или манифестна. Кај прикриената срцева слабост, метаболните потреби на организмот се задоволени кога организмот и срцето мируваат, но не и кога срцето е под оптоварување.⁷

Срцевата слабост може да биде акутна или хронична, а може да се јави на левата или десната страна од срцето или на целото срце. Акутната срцева слабост настанува нагло. Може да се случи по инфаркт на срцевиот мускул (засегната е левата комора) или при акутна белодробна емболија (засегната е десната комора).

Хроничната срцева слабост се развива постепено. Во почетокот може да е прикриена, а подоцна да се јават и симптомите за затаена работа на срцето. Тоа се случува поради компензација од страна на срцето, и тоа на повеќе начини:

- Зголемување на срцевата комора - таа се шири и со тоа е во можност да контрахира посилно, односно пумпа поголема количина на крв.
- Зголемување на мускулната маса - настанува поради зголемување на контрактилните срцеви ќелии.
- Забрзано пумпање - помага да се зголеми срцевиот излез на крв.

Исто така и остатокот од организмот се труди да компензира:

- Малите крвни садови се обидуваат да го задржат крвниот притисок, со цел да се надокнади губењето на срцевата моќ.
- Телото ја пренасочува крвта, од помалку битните ткива и органи кон оние кои што имаат најголема потреба од неа (срцето и мозокот).⁸

Со ова привремено се маскираат проблемите. Срцевата слабост продолжува и се влошува се до моментот кога овие супституентни процеси не престанат да функционираат.

4. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Дијабетот, хипертензијата и коронарната артериска болест се главни ризик фактори кај срцевата слабост. Додатно, влошувањето на бубрежната функција има значајно влијание врз болничкиот престој на пациентот, зголемена интензивна нега и зголемен ризик на смртност.

Постојат истражувања кои го имаат докажано влијанието на бубрежната слабост при срцевата слабост, како и дополнителното задржување на пациентите во болница. Во студија од околу 300 хоспитализирани пациенти на ниво на Европа, кај кои е дијагностицирана акутна декомпензирана срцева слабост, скоро една третина развиле бубрежна слабост. Појавата на влошување на бубрежната работа не се покажала како причина за зголемен морталитет, но влијаела на продолжување на болничкиот престој.⁹

Други истражувања докажуваат дека влошената ренална функција има пошироко влијание отколку само продолжување на болничкиот престој.

Метра и колегите спроведоа истражување кај 318 пациенти со дијагностицирана акутна декомпензирана срцева слабост, со цел да се увиди влијанието на бубрежната слабост врз морталитетот. Влошена бубрежна работа беше утврдена според лабораториските наоди, кои укажуваа на зголемено ниво на серумски креатинин. Битен податок е тоа дека намерата на оваа студија беше да се идентификуваат пациентите кои развиле бубрежна слабост во период кога тие веќе се ставени на стандардна терапија за срцева слабост. Испитаната група се состоела од пациенти кои биле хоспитализирани со синдром на акутна срцева слабост, но не ги зема во предвид оние пациенти кои развиле компликации или биле подлежни на други процедури кои можеле да доведат до зголемување на концентрацијата на серумскиот креатинин. Како на пример, пациентите кои имаат претрпено кардијален застој, кардијален шок, операција на срце или минале други инвазивни процедури биле исклучени од оваа студија.

По периодот на следење, поточно по 480 дена, се дошло до заклучок дека стапката на смртност кај овие пациенти е значително зголемена и/или биле ургентно хоспитализирани поради вложување на состојбата.¹⁰

Логарт со колегите спроведувале слична студија, при која што добиле слични резултати. Како и во претходната студија, така и во оваа на Логарт, пациентите кај кои се извршувани инвазивни зафати или во моментот постојат компликации, се исклучени од истражувањето. Исто така, пациенти во напредна фаза на бубрежна слабост, кај кои нивото на серумски креатинин е поголемо од 230 $\mu\text{mol/L}$ не се земаат во предвид. Така, со цел поуспешно истражување, кругот на пациенти се сведува на пациенти кај кои бубрежната слабост е директно поврзана со акутна декомпензирана срцева слабост. Ова истражување временски било пократко од претходното. На крајот и покрај горенаведените критериуми, заклучокот бил следниот: кај 152 од 416 пациенти било забележано вложување на состојбата, хоспитализации и смртност.¹¹ Важно е дека студијата вклучувала група на пациенти кај кои било забележано подобрување во бубрежната работа, во текот на хоспитализацијата. И покрај тоа, самото присуство на бубрежната слабост претставувало причина за лоша прогноза.

5. ЕТИОЛОГИЈА

Постојат голем број на причини за настанување на срцева слабост. Но, најчесто ова заболување се поврзува со коронарна артериска болест или случаи на кои им претходи миокарден инфаркти. Овој ентитет се нарекува „исхемична кардиомиопатија“ и е причина за речиси половина од случаите на срцева слабост во светот.

Дилатационата кардиомиопатија се смета за втора водечка причина за срцева слабост во развиените земји.¹² Таа може да биде идиопатска (кај 50% од случаите), вирусна кардиомиопатија, перипартална. Исто така, може да настане како последица на хипертензија или од помалку вообичаени причини, како на пример терапија со доксорубицин, срцева слабост предизвикана од голем стрес, конзумирање на големи количини на алкохол, недостаток на селен или тиамин, тахикардија, темпорален артеритис, хипертироидизам, употреба на кокаин, опструктивна ноќна апнеа и фамилијарна кардиомиопатија.

Валвуларна срцева болест е трета водечка причина за срцева слабост. Ова ги вклучува: аортната валвуларна стеноза, аортната валвуларна регургитација, митралната валвуларна стеноза и митрална регургитација.

Во многу земји во развој, најчестата причина за срцева слабост е Шагасовата болест (Chagas disease) поврзана со *Trypanosoma cruzi*.

Сепак најчеста причина на срцева слабост останува високиот крвен притисок кај левата срцева слабост. Хипертензија, во склоп на „хипертензивните срцеви заболувања“ и секако староста која е еден од главните фактори.¹³

5.1. Етиологија на срцево бубежната интеракција

Интеракцијата помеѓу срцевите и бубрежните заболувања е област на голем интерес и истражување во последните години. Хроничната болест на бубрезите игра значјна улога во прогресијата на кардиоваскуларни заболувања, без обзир на тоа во колку добра состојба се наоѓа срцето.

Интеракцијата помеѓу бубрезите и срцето е од голема важност во контролата на крвниот притисок, натриумот во бубрезите и екскрецијата на вода. Исто така, оваа интеракција е важна за артериската перфузија и снабдувањето на ткивата со кислород, како и за екстрацелуларниот баланс на течностите и интраваскуларниот волумен. Поради тоа, кога доаѓа до намалена функција односно неправилна работа на одреден орган, тоа се рефлектира и врз работата на другите органи.¹²

Поради честите компликации во работата на бубрезите, прашање кое најчесто се поставува при откривање на етиологијата на оваа поврзаност е следното: *Кои се клиничките карактеристики и знаци кај пациентите со срцева слабост кои водат до влошување на бубрежната работа?*

Истражувањата спроведени од страна на Логарт и колегите укажуваат дека и други фактори влијаат врз влошената работа на бубрезите при состојба на срцева слабост, односно постоење на други болести, како на пример: дијабетес мелитус, хипертензија, претходни дисфункции во реналната работа, намалено ниво на хемоглобин.¹⁴

Исто така, важно е да се напомене дека пациентите кај кои се јавува влошување на бубрежната работа најчесто се постари лица.^{12,13}

6. КАРДИОРЕНАЛЕН СИНДРОМ ПРИ СРЦЕВА СЛАБОСТ

Терминот „кардиоренален синдром“ започна да се користи сè почесто во последните 20-тина години, како би се дефинирала заемната зависност на бубрезите и срцето. Овој синдром е честа појава кај пациенти со срцева слабост. Влошувањето на бубрежната функција кај овие пациенти има краткорочно и долгорочно влијае, односно може да заврши и со смрт. Во последните години, со помош на клинички истражувања се добиени голем број на докази кои ја потврдуваат силната поврзаност помеѓу работата на срцето и бубрезите.¹⁵⁻¹⁸

Со осознавање на интеракцијата помеѓу овие два органи може да се одреди терапијата кај пациентите. При тоа, од големо значење е да се разбере добро патофизиологијата на срцевата слабост, улогата на неурохормоните, како и на останатите биомаркери кои може да ја предвидат состојбата на пациентот.

Тип	Карактер	Механизам	Клиничка слика
Тип 1	Акутен кардио-ренален синдром	Нагло влошување на срцевата работа води до пореметена бубрежна работа.	Акутен кардиоген шок, акутна декомпензирана срцева слабост.
Тип 2	Хроничен кардио-ренален синдром	Хронички срцеви абнормалности предизвикуваат прогресивна хронична пореметена бубрежна работа.	Хронична срцева слабост, предизвикува хронична бубрежна хипоперфузија.
Тип 3	Акутен ренокардијален синдром	Нагло влошување на реналната функција, предизвикува акутно пореметвање на срцевата работа.	Акутна бубрежна слабост, акутен гломерулонефрит предизвикуваат акутен пулмонарен едем, аритмија.
Тип 4	Хроничен ренокардијален синдром	Хронична бубрежна болест допринесува за опаѓање на срцевата функција.	Хронична ренална болест предизвикува срцева хипертрофија и намалена срцева функција.
Тип 5	Секундарен кардио-ренален синдром	Системска состојба којашто предизвикува срцева и ренална дисфункција.	Дијабет, сепса

Табела 1. Класификација на кардиоренален синдром (KPC)

Table 1. Classification of Cardiorenal syndrome (CRS)

7. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА СРЦЕВАТА СЛАБОСТ

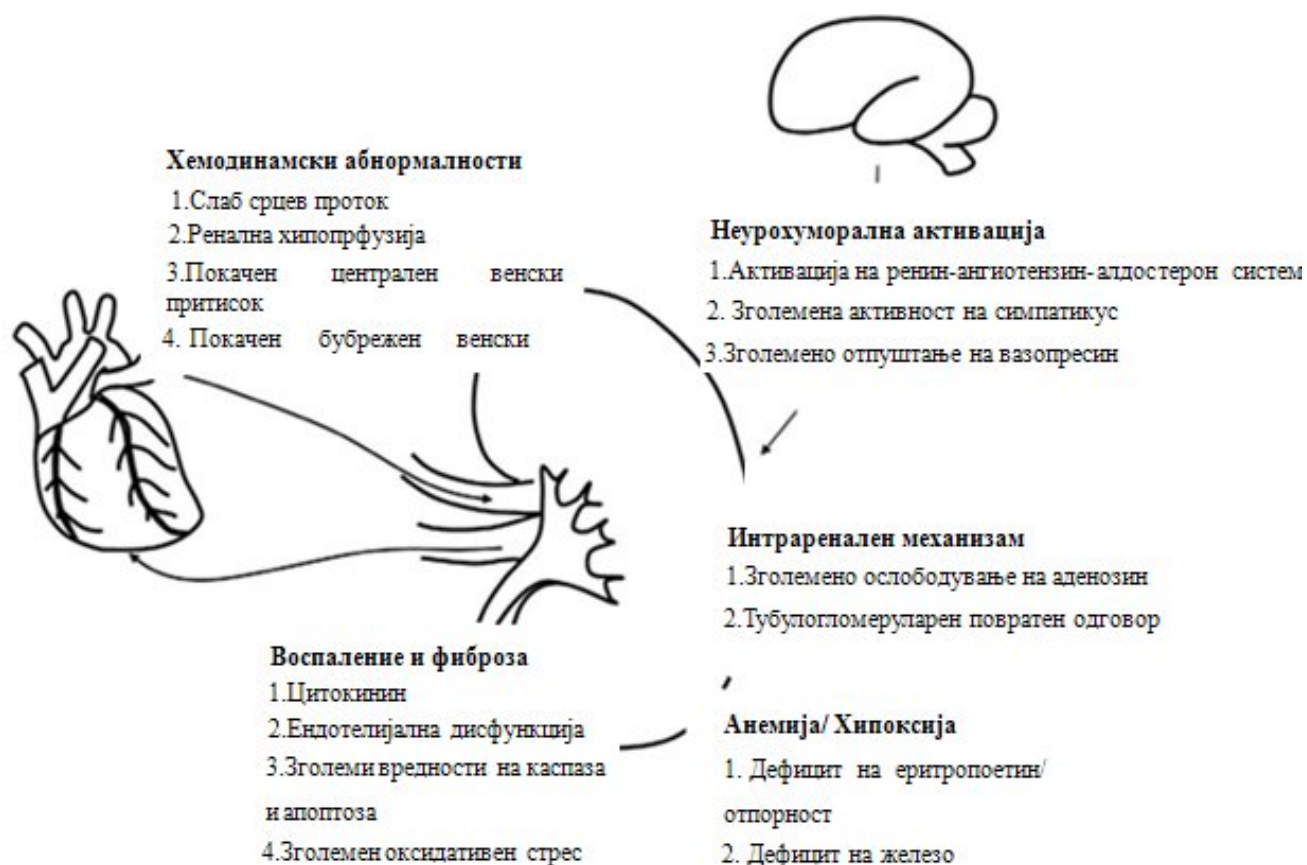
Срцевата слабост се карактеризира со комплексна кардијална, ренална и васкуларна интеракција, каде како медијатори се вклучени хемодинамските и неурохуморалните механизми. Зголемената васкуларна отврднатост ја лимитира способноста на интраваскуларниот простор за акумулирање на сол и течности. Исто така, свој придонес во вазоконстрикцијата и неспособноста за акумулирање на залихи има и ендотелиелната дисфункција. Реналната дисфункција може да ја лимитира екстракцијата на натриум, со стимулирање на активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот.¹⁹

Сепак, сè уште не е јасно идентификуван механизмот на прогресија на реналната дисфункција во акутната срцева инсуфициенција. Следните фактори се предложени како патофизиолошки алтерации на овој синдром.

7.1. Проблеми со хемодинамиката

Пациентите со срцева слабост во текот на болеста можат да развијат хронично намален проток на крв, односно состојба на системска и ренална хипоперфузија. Исто така, се јавува активација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) и симпатичниот нервен систем (СНС), што доведува до задржување на натриумот, зголемување на волуменот и ремоделирање на вентрикулата. Теоретски, забрзаното влошување на реналната функција може да резултира примарно со неадекватна ренална перфузија, па секундарно со намален срцев проток. Како и да е, одредени податоци наведуваат дека хемодинамските алтерации, кои што се настанати од намалена срцева работа, не се единствените предизвикувачи на намалена гломерулана филтрација.²⁰

Притоа, кај пациенти со кардиоренален синдром кај кои лекувањето се базира на подобрување на реналниот проток на крв, не води кон подобра прогноза.



Слика 1. Патофизиолошки механизми на влошување на бубрежната работа при акутна срцева слабост

Figure 1. Pathophysiological mechanisms of worsening of renal function in acute heart failure

7.2. Улога на неурохормоните при состојба на срцева слабост

Ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС) игра важна улога во создавањето на едеми при состојба на срцева слабост. Зголемената секреција на ренин настанува при слабеење на двете комори, што доведува до стимулација на ангиотензин II (Анг II). Анг II има многу физиолошки ефекти, како на пример: стимулација на централниот нервен систем, поддржана со зголемена жед и појачана активност на ганглиските нерви, преку кои се влијае на автономниот нервен систем. Исто така, Анг II служи како системски вазоконстриктор при срцев удар придружен со коморна слабост.²¹⁻²²

Во овај случај, тој врши компензација на намалениот волумен. Ова е еден од многубројните фактори кои што влијаат на покачувањето на периферната вазоконстрикција со цел враќање во нормала на артерискиот притисок и подобрување на срцевиот проток. Анг II е моќен стимулатор на симпатичниот нервен систем, со што се зголемува системската васкуларна отпорност.

Анг II ја зголемува синтезата на алдостерон, а таа врши зголемување на реапсорпцијата на натриум од бубрезите и предизвикува задржување - натриумова ретенција. При нормална работа на организмот, синтезата на алдостерон е три пати побавна, излучувањето на натриумот е нормално, со што се избегнува создавањето на едем. Ова не е случај кај пациенти со срцева слабост, каде доаѓа до пулмонарна конгестија и создавање на едем.

Катехоламините имаат една од главните улоги при состојба на срцева слабост. Докажано е дека постои намалување на концентрацијата на норепинефрин во срцето, додека плазматичниот норепинефрин е зголемен. Опаѓањето на концентрацијата на норепинефринот во срцето е резултат на максималниот обрт на миокардијален норепинефрин. Според тоа, слабото срце не може да одговори адекватно на симпатичките стимулации, бидејќи движењето на норепинефринот веќе е сведено на максимум. Познато е дека зголемената концентрација на плазматичниот норепинефрин корелира со зголемена смртност.

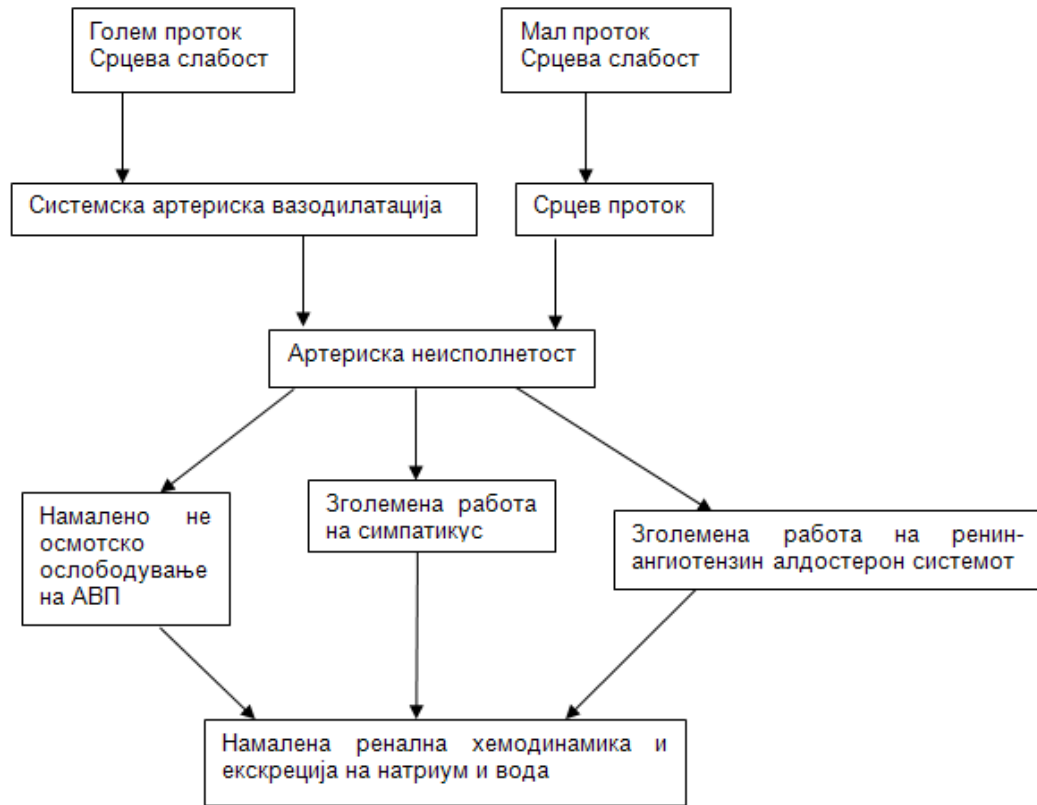


Слика 2. Патофизиологија на акутна декомпензирана срцева слабост

Figure 2. Patopsysiology of acute decompensated heart failure

Аргинин вазопресин (АВП) - антидиуретичен хормон кој што се излучува од задниот резен на хипофизата. Неговото излучување е стимулирано од страна на срцеви фактори, осмотски стимулации и крвниот притисок. Во вообичаени ситуации, намалениот осмоларитет го спречува ослободувањето на АВП, но во состојба на срцева слабост, поради отсуство на осмоларниот барорецепторски механизам, воочено е зголемување на АВП, дури и при состојба на хипонатремија.²²

АВП го активира B2 рецепторот, кој што е лоциран во собирните канали и ја зголемува нивната пермеабилност, што резултира со ретенција на вода. АВП, исто така, врши активација на B1a рецепторот во мазните мускули, што резултира со вазоконстрикција на артериските и венските крвни садови.



Слика 3. Улогата на намалена барорецепторска сензитивност и активација на РААС и симпатикус поради зголемено задржување на вода и натриум, како и влошување на срцевата слабост

Figure 3. Role of decreased baroreceptor sensitivity, and activation of RAAS and sympatheticus in expansion of water and sodium retention as well as worsening heart failure

8. СИМПТОМИ НА СРЦЕВА СЛАБОСТ

Задув (диспнеа) - недостиг од воздух, е водечки симптом за срцева слабост. Разликата меѓу задув при напор кај здрав човек и кај болен е степенот на физичка активност што предизвикува манифестирање на симптомите. Посебна форма на задув, која се јавува во лежечка положба е ортопнеа. Болните тогаш се принудени да го подигнуваат телото со неколку перници, а седечката положба им го олеснува дишењето.

Ноќен недостиг од воздух (пароксизмална ноќна диспнеа) е напад по кој болниот се буди од сон уплашен со чувство на гушење. Нападите се ублажуваат кога човекот ќе седне или ќе се исправи. Кашлицата и кркореење во градите „остануваат“ и по промена на положбата на телото. Оваа состојба се нарекува кардијална астма.

Зголемено мокреење во текот на ноќта се манифестира во раната фаза на срцева слабост. Во задоцнетата фаза болните помалку мократ.

При срцева слабост се создаваат отоци на нозете, околу глуждовите и потколениците, отекува и црниот дроб (проследено е и со губење на апетит и чувство на полн желудник), а работата на срцето е забрзана.

Белодробниот оток е најтешка форма на кардијална астма, која најчесто настанува нагло. Болниот отежнато и забрзано дише, помодрува, често може да биде блед со студена кожа и ладна пот.^{23,24}

Болните треба да избегнуваат да се напрегаат и телесно и емотивно. Важен сегмент е и намалување на телесната тежина. Отоците се повлекуваат ако се намали внесот на сол во исхраната и со диуретска терапија.

Оваа сериозна патолошка состојба на срцето, од која што најчесто нема лек, е многу важно да се контролира со група лекови што ги зголемуваат силата и контракцијата на срцевиот мускул (гликозиди на дигиталис) и ги шират крвните садови (вазодилататори), со што ја олеснуваат работата на срцето.

9. ЛАБОРАТОРИСКИ ПАРАМЕТРИ

9.1. Мозочен натриуретичен пептид- БНП

Срцев неурохормон, првпат откриен во мозокот на свињите, се излучува како одговор на зголемен вентрикуларен волумен и притисок.

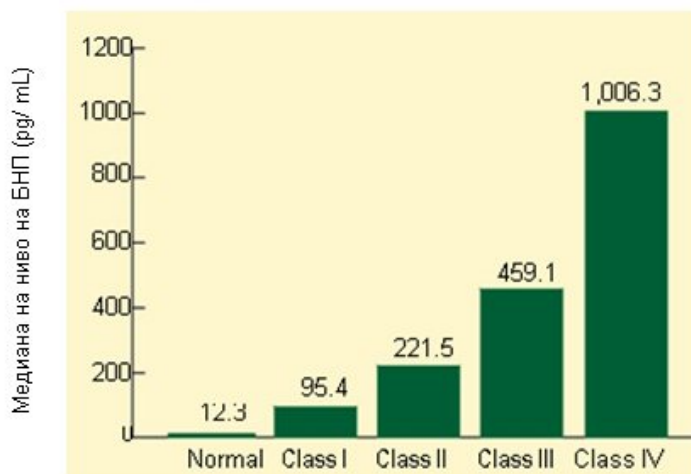
Нивото на циркулирачки БНП се зголемува пропорционално во однос на сериозноста на срцева слабост. Па така и при минимални симптоми на срцева слабост, БНП е детектиран во циркулацијата.

Тој се секретира од мембранските гранули на срцевите комори како одговор при експанзија на вентрикуларниот волумен и преголем притисок. Системот на натриуретичниот пептид му овозможува на срцето да учествува во регулацијата на васкуларниот тонус и екстрацелуларниот волуменски статус. Овој систем, заедно со ренин ангиотензин системот, дејствува во регулација на артерискиот притисок. Нивото на атријален натриуретичен пептид (АНП) и БНП се покачени при срцева болест.²⁵

Главната форма на БНП, било да е складирана или циркулаторна, е 32 аминокиселински пептид со прстенеста структура. Физиолошкото дејство на БНП е посредувано преку гванилат циклаза поврзувачки рецептор и натриуретичен пептид рецептор А (НПР-А). БНП предизвикува артериска и венска вазодилатација.²⁵

БНП е подложен на почетна деградација од страна на неврална ендопептидаза, а се отстранува и со помош на ендотелните клиренс рецептори. Кога се присутни инхибитори на невралната ендопептидаза, БНП клиренсот опаѓа, а ефектот на БНП е зголемен. Клиренс на БНП се случува и во црниот дроб. Клиренсот е брз: полуживотот на егзогено администриран БНП е само 22 минути.^{25,26}

Нивото на БНП се покачува паралелно со тежината на срцевата слабост



Слика 4. Нивото на БНП кај пациенти со и без срцева слабост

Figure 4. BNP levels in normal subjects and in patients with heart failure

Маркирањето на конгестивната срцева слабост од другите причини за диспнеа е од големо значење кај пациенти кои презентираат потреба за медицинска грижа со знаци и/или симптоми кои може или не може да претставуваат срцева слабост. Голем број на студии покажале ограничена веродостојност на физичкиот преглед и рентген снимките во дијагностицирање на срцева слабост. Дури и со најдобриот тим на лекари, дијагностицирање на срцева слабост останува клинички предизвик. Мерењето на БНП се покажа дека е специфичен тест за дијагностицирање на срцева слабост во ургентна состојба. Оваа анализа претставува прв клинички достапен тест за анализа на крвта кој го олеснува дијагностицирањето на срцевата слабост. Референтни вредности за БНП според стандардите на лабораторија во “Филип Втори” се 0-80 pg/mL.

БНП како тест за срцева слабост

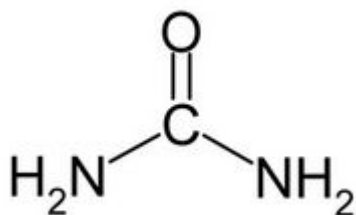
При срцева слабост, нивото на БНП е пропорционално со сериозноста на болеста и може да достигне до вредност 25 пати повисока отколку кај луѓе без срцева слабост.

Сензитивноста и специфичноста на БНП како тест за срцева слабост зависи од горната референтна граница која се користи: помалата точка на пресек е повеќе сензитивна, но помалку специфична. Додека, повисока точка на пресек е помалку сензитивна, но повеќе специфична.^{27,28}

9.2. Биомаркери за докажување на ренална инсуфициенција

Постојат многу малку информации за тоа што точно претставува акутната ренална инсуфициенција. Всушност, бубрежната функција и нејзините физиолошки резерви вклучуваат способност за филтрирање и чистење на несаканите супстанции и вооедно реапсорпција на оние материи кои се од суштинско значење и треба да бидат вратени во крвта.

Идеално, за квантифицирање на бубрежната функција би сакале да се измери нивото на одредена супстанција во плазмата која не се излачува, ниту пак реапсорбира на ниво на тубулите. Со мерење на уринарната концентрација и волумен и пресметување на клиренсот на таа супстанцијата би се добиле информации за степенот на гломеруларна филтрација (ГФ). Но, реално таква супстанција не е лесно и евтино достапна. Поради тоа, лекарите морале да се „послужат“ со уреата и креатининот.



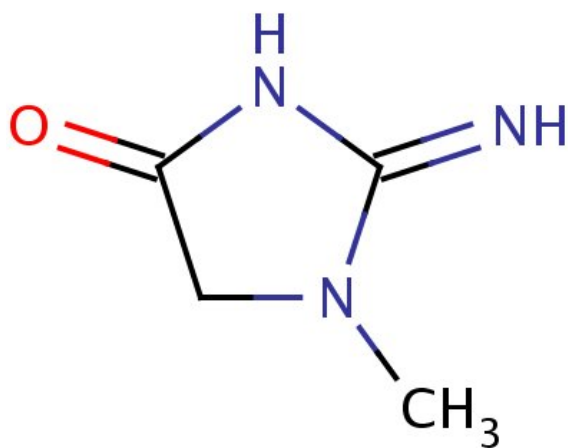
Уреата (BUN) се произведува како метаболички продукт на протеините. 90% од уреата се екскретира преку бубрезите. Таму таа се филтрира на ниво на гломерули. На ниво на тубули нема активна реапсорпција, ниту пак секреција на уреата. Меѓутоа, нормално околу 40-70% од уреата пасивно дифундира од тубулите во

интерстициелната течност и потоа во плазмата. Степенот на оваа дифузија е обратнопропорционален од протокот на урина.

Така, клиренсот на уреа не може да покаже точни резултати за ГФ.²⁹ Покрај тоа, треба да се внимава на фактот дека серумската концентрацијата на уреа во голема мера зависи од начинот на исхраната, така што кај лицата кои конзумираат храна богата со протеини се мерат повисоки концентрации на уреа. Исто така, реапсорбираната уреа се зголемува со дехидрација, со тоа и нејзините серумски концентрации се покачени.

Одредувањето на концентрацијата на уреа во серум, долги години се користело како индикатор за функцијата на бубрезите. Денеска генерално е прифатено дека креатининот дава подобри информации во тој поглед. Референтните вредности на уреа според стандардите при лабораторијата во “Филип Втори” изнесуваат 3,20-8,20 mmol/L.

Креатининот (CREA) е производ на метаболизмот на мускулите. Поточно се добива како резултат на разложување на креатинот и фосфокреатинот.



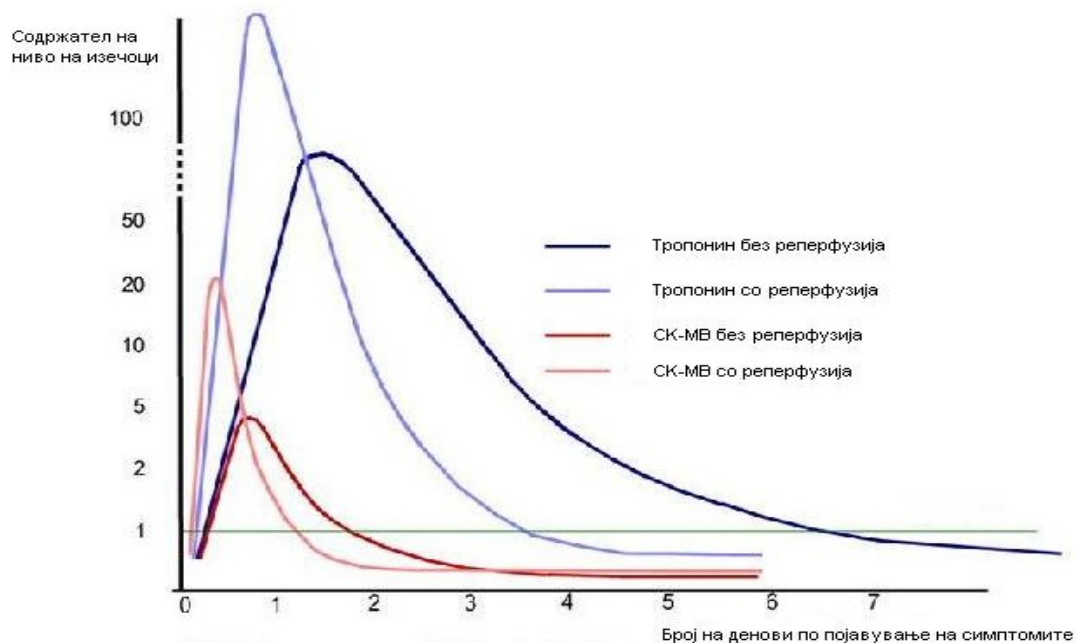
Кај поголемиот дел од пациентите, оптеретувањето на мускулите не варира многу од ден на ден, па така и серумскиот креатинин е со речиси константна вредност. Тој се филтрира и екскретира преку бубрезите. Слободно се филтрира на ниво на гломерули. Само мал дел се рапсорбира на ниво на тубули, а исто така постои, иако незначителна во физиолошки

услови, негова тубуларна секреција. Тубуларната секреција на креатининот се потенцира при негова зголемена серумска концентрација. Тој е најмногу користен параметар за мерка на гломеруларната филтрација.²⁹ Лесен е и евтин за да се измери. Креатининот има референтни вредности од 56-115 $\mu\text{mol/L}$.

9.3 Останати релевантни срцеви маркери

Креатин киназата (СК) е дистрибуирана во голем број на ткива, а најмногу во скелетните мускули и срцевиот мускул. Бидејќи има краток полуживот, таа не може да се користи за доцна дијагностика на акутен инфаркт на миокард, но може да сугерира продолжени последици после инфарктна состојба, доколку лабораториската анализа покаже зголемено ниво. Обично се враќа во нормала во период од 2-3 дена. Приближно, врвот во концентрацијата го достигнува во период од 24 часа од повредата.^{30,31}

Нормални вредности на креатинин киназата според стандардите на биохемискиот анализатор ADVIA 1650, на кој што се испитува испитот во лабораторија на специјалната болница “Филип Втори”, се 0-15 ng/mL.



Слика 5. Кинетика на срцевите маркери при миокарден инфаркт со или без реперфузија

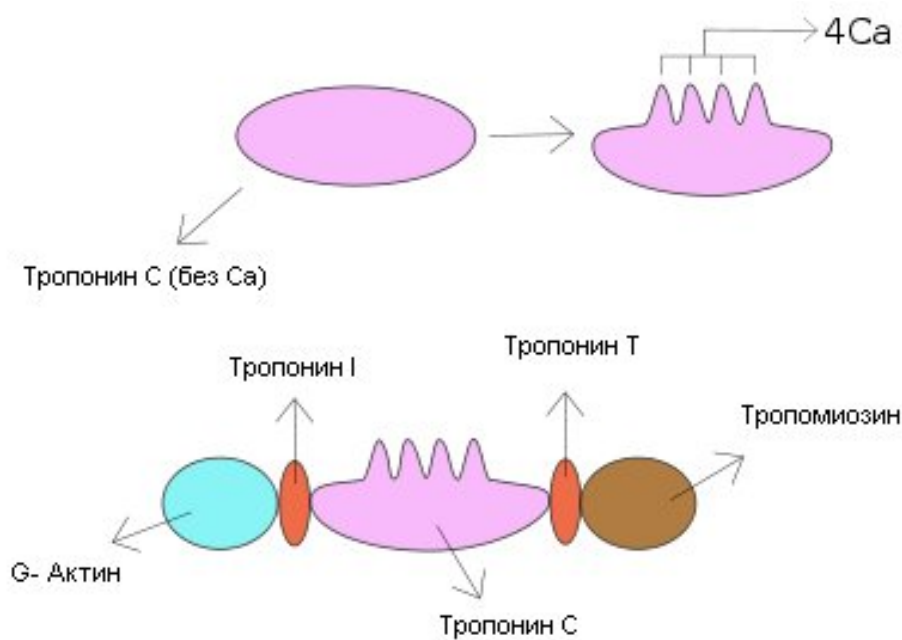
Figure 5. Kinetics of cardiac markers in myocardial infarction with or without reperfusion

Тропонинот (Trn) е докажано зголемен кај пациенти со срцева слабост. После извршени истражувања и тој е одобрен како маркер за акутна срцева слабост. Заедно со БНП имаат иста специфичност на излучување, односно и двата се излучуваат директно во крвта и директно од срцевото ткиво. Тропонинот е најчувствителен и специфичен тест за миокардијални оштетувања. Затоа што има поголема специфичност во споредба со креатин киназата, тропонинот е супериорен маркер за повреди на миокардот.³² За време на инфаркт на миокардот тој се ослободува од хијалоплазмата на миоцитите. Изоформите на овој протеин Т и I се специфични за миокардот. Диференцијалната дијагноза при високи концентрации на тропонин вклучува акутен инфаркт на миокардот, тешка пулмонална емболија што предизвикува акутно преоптоварување на десно срце, срцева слабост, миокардитис.

Според тропонинот, исто така, може да се процени големината на инфарктот. По миоцитна повреда, тропонинот се ослободува во првите 2-4 часа и перзистира до 7 дена. Приближно, врвот во концентрацијата тропонинот го достигнува по 12 часа од повредата.³³

Тропонинот е прикачен за протеинот тропомиозин и лежи во жлеб помеѓу актинските нишки во мускулното ткиво. Во релаксирана состојба на мускулите, тропомиозинот го блокира поврзувањето со миозинскиот мост и со тоа спречува контракција на мускулите.³²

Кога мускулната клетка е стимулирана од страна на акцискиот потенцијал, калциумовите канали се отвораат во саркоплазматската мембрана и го ослободуваат калциумот во саркоплазмата. Дел од овој калциум се врзува за тропонинот, кој предизвикува промена на формата на мускулната клетка, изложување на врзувачките миозински места (активните страни) за актинските филаменти. Миозинот се врзува за актин, формирајќи мост формации и контракција на мускулите.



Тропонинот се наоѓа во срцевиот мускул и скелетните мускули, но специфични верзии на тропонинот се разликуваат помеѓу видовите на мускулите. Главната разлика е во тоа што ТnC подгрупата на тропонин во скелетните мускули има четири врзувачки места за јони на калциум, додека во срцевиот мускул има само три. Различни извори и повеќе експерти имаат различни ставови за реалниот износ на калциум кој се поврзува со тропонинот.

Во лабораторија на “Филип Втори” тропонинот се испитува на автоматски имунолошки анализатор ADVIA Centaur XP и неговите референтни вредности се $\leq 0,78$ ng/mL.

10. НОВИ БИОМАРКЕРИ

Неутрофилен желатиназа сврзан липокалин (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) е најоптимистички биомаркер помеѓу групата на нови биомаркери за акутна бубрежна слабост. Во човековиот организам тој е мал, 25 kDa 178 аминокиселински синџир. Потекнува од страна на неутрофилите и епителните клетки во проксималните тубули. Физиолошката улога на NGAL во бубрежната исхемија или бубрежни трауми предизвикани од токсини може да доведе до намалување на траумата преку намалување на апоптозата или зголемување на пролиферацијата на бубрежни тубуларни клетки. Неутрофилниот желатиназа сврзан липокалин е слободно филтриран од гломерулот и целосно реапсорбиран во тубулите. Во неколку клинички студии докажана е способноста на NGAL за рана идентификација на акутна бубрежна слабост. На пример, кај пациенти со акутна срцева слабост NGAL може да биде показател за влошување на бубрежната функција попрецизно од серумскиот креатинин во најрана фаза. Во една клиничка студија во која биле вклучени 90 пациенти примени со срцева слабост, влошена ренална функција била воочена кај 38% од нив во рок од 5 дена од првиот ден на следење. Пациентите кои развиле влошување на бубрежната функција имале значително повисоки серумски вредности NGAL (194 ng/mL наспроти 128 ng/mL, $p = 0.001$) при прием. Нивото на уринарен NGAL може да биде почувствително како маркер за неправилна тубуларна функција отколку серумските нивоа.^{34,35} Сепак, потребни се повеќе истражувачки студии за да се потврди неговото користење во клиничката пракса.

Цистатин Ц е 13.3 kDa, 122-амино киселински протеин, член на семејството на цистеин протеаза инхибитори. Се синтетизира од страна на сите нуклеирани клетки со константна производствена стапка. Тој е слободно филтриран од гломерулите. Не се лачи, но се метаболизира од страна на тубуларните епителни клетки.

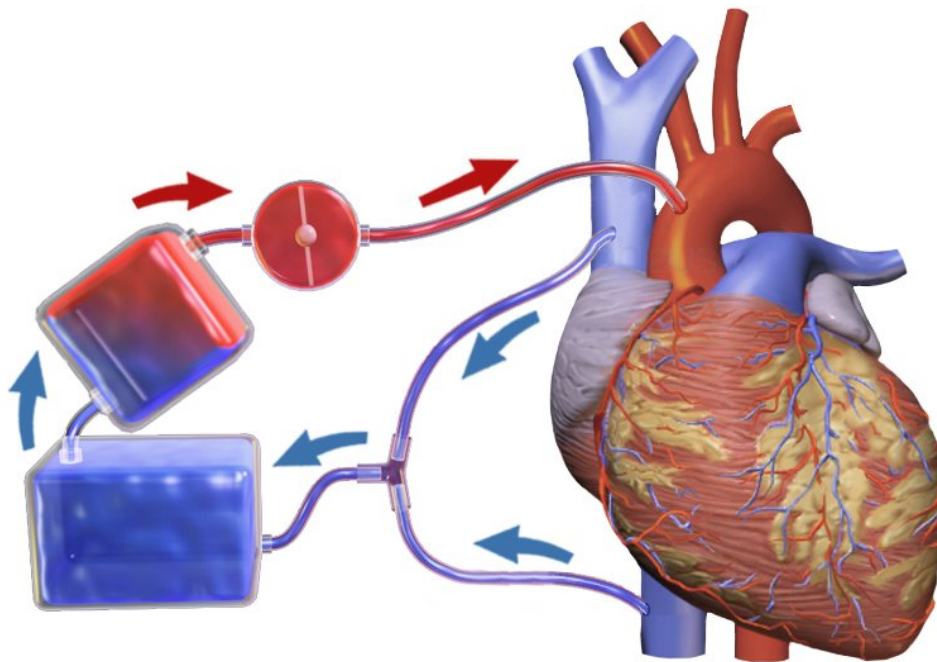
При одредување на гломеруларната филтрација со серумски креатинин се земаат во предвид полот и возраста на пациентите. Тоа не е случај со цистатинот Ц, кај кој е докажано дека тој не е зависен со возраста и полот.³⁶ Така серумскиот цистатин Ц ќе биде идеален маркер за да се процени гломеруларната филтрација. Докажано е дека цистатин Ц е повеќе чувствителен маркер од серумскиот креатинин за мали промени во гломеруларната филтрација и може да се користи како индикатор на блага бубрежна инсуфициенција. Кај пациенти со срцева слабост цистатинот Ц е независен фактор за продолжување на периодот на хоспитализација зголемување на стапката на mortalitetот во и по текот на хоспитализацијата.³⁷

Молекула на бубрежна повреда -1 (Kidney injury molecule -1 – KIM-1) е трансмембрански протеин во проксималните тубуларни клетки. Се лачи за време на бубрежни заболувања поврзани со протеинурија, токсични или исхемични оштетувања. При срцева слабост KIM-1 покажува корелација со вредностите на мозочниот натриуретичен пептид независно од гломеруларната филтрација и е поврзан со зголемен ризик од смртност и хоспитализација.³⁸ KIM-1 е многу чувствителен при акутни тубуларни оштетувања, но при состојба на акутна срцева слабост неговата вредност како биомаркер сè уште не е уште добро проучена и докажана.

Н-ацетил-бета-Д-глюкозаминидаза (НАГ) потекнува од проксималните тубули и по тубуларна повреда се ослободува во урината. Кај пациенти со срцева слабост, исто како и KIM-1, така и нивото на НАГ во урина е во корелација со вредностите на БНП и зголемен ризик од смрт или хоспитализации без оглед на гломеруларната филтрација. Покрај тоа, нивото на НАГ е во корелација и со гломеруларната филтрација и ефективниот бубрежен плазма проток. Иако не е доволно истражуван овој параметар и е потребна работа на дополнителни клинички студии за дефинирање на неговата улога, сепак сè до сега испитано укажува на тоа дека тој може да детектира намалена ренална перфузија кај пациенти со срцева слабост.³⁹

11. ЕКСТРАКОРПОРАЛНА ЦИРКУЛАЦИЈА ПРИ ОПЕРАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СРЦЕВА СЛАБОСТ

Екстракорпоралната циркулација, односно кардио-пулмоналниот бајпас (КПБ) е техника која ја презема работата на срцето и белите дробови во тек на кардиохируршка операција, задржувајќи го циркулирањето на крвта и кислородот надвор од телото.



КПБ често се нарекува и срцева пулмонална машина или пумпа. КПБ е често користен при хирушки интервенции на срце поради потешкотии за оперирање на срце кое е во функција, односно при операции кои бараат отворање на срцевите комори. Како на пример, операција кај пациенти по претрпен инфаркт, состојба во која срцето декомпензира и потребна е употреба на КПБ за одржување на циркулацијата во тој период. Пумпата ги храни, односно доставува крв до клетките и им овозможува да го продолжат клеточното дишење во текот на операцијата. КПБ механички циркулира и оксигенира крв за телото, со тоа што ги заобиколува срцето и белите дробови. Со употреба на пумпата, се одржува перфузија на останатите човечки органи и ткива, додека хирургот слободно работи во простор кој не содржи крв.⁴⁰

12. ЕЈЕКЦИОНА ФРАКЦИЈА

Во кардиовасуларната физиологија, ејекционата фракција (ЕФ) ја претставува волуменската фракција на крв испумпана од срцевата комора со секој срцев удар или срцев циклус. Може да се измери како на лева, така и на десна вентрикула.

ЕФ е битна мерка во детерминацијата на тоа колку е добра пумпната снага на срцето и служи за детекција и пратење на срцева слабост.

Нормална ејекциона фракција е онаа помеѓу 55 и 70. На пример, ејекциона фракција од 60% претставува 60% од целосното количество на крв во комората, кое ќе биде исфрлено со секое срцево отчукување.⁴¹

Можно е пациент со срцева слабост да има нормална ејекциона фракција. Доколку срцевиот мускул се задебели и стврдни, па на тој начин комората содржи помалку од вообичаениот волумен на крв, таа сè уште ќе делува како да пумпа нормален процент од крвта која што влегла. Реално, тоталниот волумен на крв кој што ќе биде испумпан при вакви услови, не ги задоволува потребите на организмот.

Вредности помали од 40 укажуваат на срцева слабост или кардиомиопатија.

Ејекциона фракција помеѓу 40 и 55 индицира оштетување, на кое што претходело срцев инфаркт, но исто така не мора да укажува на срцева слабост.⁴¹

Во некои тешки случаи ЕФ може да биде многу ниска.

Ејекционата фракција може да биде измерена со следните тестови: ехокардиограм, MUGA скан, CAT скан, срцева катетеризација и нуклеарен стрес тест.

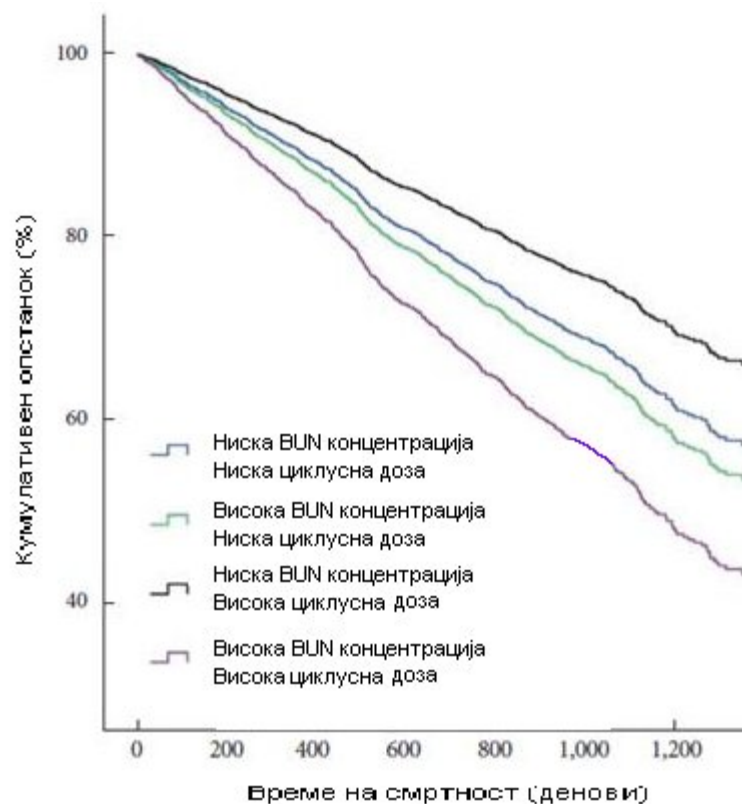
13. ТЕРАПИЈА

Кај пациентите со срцева слабост кај кои е забележано активирање на хемодинамиската оска и влошување на реналната функција, следна промена би била венска конгестија и зголемен централен венски притисок, што води до зачаран круг.

Поради тоа фокусот во однос на терапијата треба да се насочи кон намалување на конгестијата со што е можно помало компромитирање на хемодинамиката.

13.1. Корекција на венскиот застој со помош на диуретици

Диуретиците ја подобруваат работата на бубрезите, на тој начин што овозможуваат ослободување на централниот венски застој.



Слика 6. Степен на преживување, зависно од нивото на БУН

Figure 6. Adjusted survival plots grouped by BUN

Терапијата со врзани диуретици: фуросемид, буметанид и торсемид се користи за да помогне во одржување на еуволемија кај пациентите со срцева слабост. Овие лекови ги подобруваат симптомите, но никогаш не се покажало дека ја намалуваат смртноста.⁴² Дозата треба редовно да се прилагодува според животниот стил на пациентот, вклучувајќи ги внесувањата на течности и сол.

13.2. Антагонисти на вазопресинските рецептори тип 2 (B₂)

Кај пациентите со акутна срцева слабост често се јавува активација на вазопресин. Тој предизвикува задржување на водата со учество на вазопресинските рецептори тип 2.

Антагонистите на овие рецептори може да иницираат диуреза на слободната вода и корекција на хипонатремијата кај пациентите со акутна срцева слабост.

13.3. Антагонист на алдостеронот

Антагонистот на алдостеронот, исто така познат како „штедач на калиум“ го блокира дејството на алдостерон со што ја инхибира реапсорпцијата на натриум и вода. Нормално, при реапсорпцијата на натриум се врши размена со калиум, кој потоа се излачува. Со оглед на тоа што инхибицијата на алдостерон ја намалува реапсорпцијата на натриум, воедно се намалува екскрецијата на калиум, што резултира со негови зголемени серумски вредности.

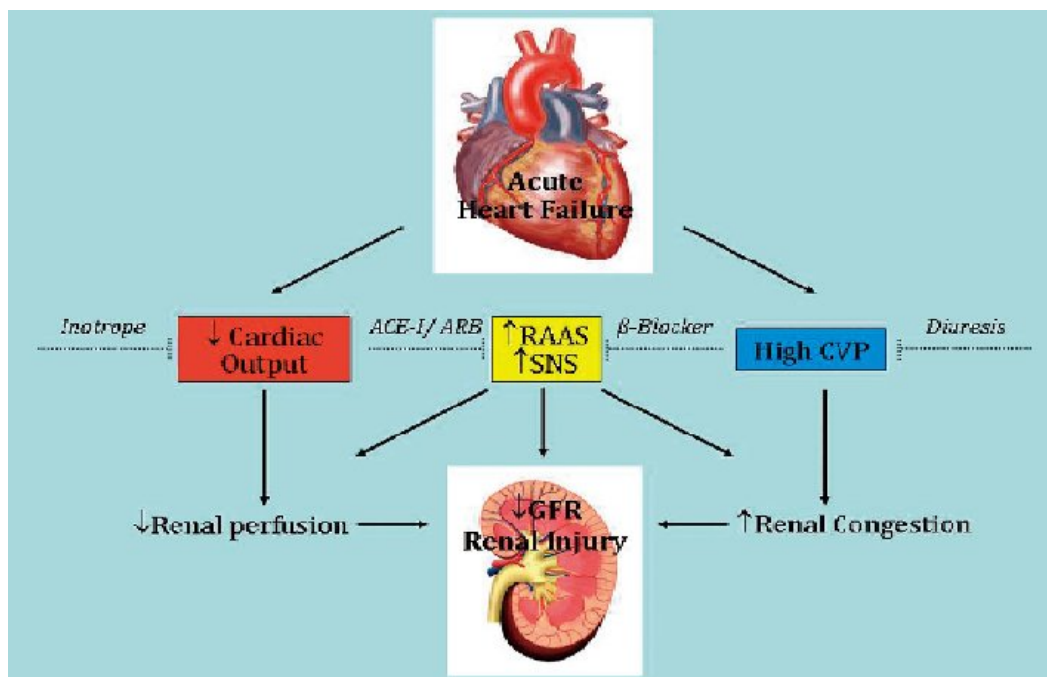
13.4. Бета-блокатори

Бета-блокаторите се антагонисти на бета-1 и бета-2 рецепторите, кои се вообичаени целни точки на симпатичкиот нервен систем (CHC), вклучувајќи ги епинефринот и норепинефринот. При хиперактивност на CHC настануваат штетни долгорочни ефекти на функцијата на срцето.

Според FDA, во третманот на срцева слабост се одобрени три бета-блокатори и тоа: метопролол сукцинат, карведилол и бисопролол.

Бета-блокаторите се контраиндицирани при систолна срцева слабост, при присуство на белодробен едем, кога постојат знаци на кардиоген шок, тешка брадикардија, хипотензија или отежнато дишење поврзано со астма.

Бета-блокаторите треба да се иницираат кај пациенти хоспитализирани од акутна срцева слабост пред отпуштањето од болница. Разумно е да се одржува терапија со бета-блокатори кај пациентите кај кои претходно е дијагностицирана хронична срцева слабост, а во моментот кога се примени во болница е установено влошување на состојбата, односно егзацербација.



Слика 7. Кардиоренални интеракции при срцева слабост

Figure 7. Cardiorenal interactions in heart failure

13.6. Корекција на хемодинамиските неправилности

- **Допамин**

Кога е аплициран во мали дози (**< 2 µg/kg во минута**) допаминот може селективно да го подобри протокот на крв низ бубрезите. Допаминот ова го постигнува со влијаење врз DA1 рецепторите. Исто така, можно е и подобрување на диурезата.

Допаминот, аплициран во средни дози (**< 2-5 µg/kg во минута**) влегува во интеракција со β1- рецепторот. Оваа интеракција резултира со продуцирање на позитивни инотропни ефекти.

Уште една важна карактеристика на допаминот, при терапијата кај пациенти со АСС е тоа дека тој помага и во корегирање, односно зголемување на срцевиот излез.

13.7. Друга медикаментозна терапија

- **Несиритид**

Несиритид е рекомбинантна форма на Б-тип на натриуретичен пептид и се користи за третман на акутна декомпензирана срцева слабост. Несиритидот има потентно вазодилататорно својство и ефективно го намалува белодробниот капиларен притисок, што резултира со подобрување на диспнеата.

По спроведено испитување на 7141 пациенти, спрема плацебо, резултатите биле следните: Несиритидот ги подобрувал симптомите на диспнеа подобро од плацебо, немало намалување на рехоспитализација во период од 30 денови и немало намалување на смртноста.⁴⁴

Несиритидот не се препорачува за рутинска употреба во текот на декомпензирана срцева слабост. Ако пациентите со нормален крвен притисок не реагираат добро на терапијата со група на диуретици, тогаш овој лек може да се употребува како замена.

- **Дигоксин**

Дигоксинот ја блокира натриум-калиумовата АТПаза. Механизмот со кој тој ја намалува AV спроводливост не е јасен, но се претпоставува дека тоа се должи на зголемениот вагусен тонус. Нивото на интрацелуларен калциум во рамките на срцевите миоцити се зголемува со дигоксин и резултира со зголемена инотропност (стегане). Поради тоа, дигоксинот често се користи кога коегзистираат атријална фибрилација и лево вентрикуларна систолна дисфункција.

Дигоксинската терапија спаѓа во класа I индицирани лекови за третман на симптоматска срцева слабост. Според одредени истражувања, оваа терапија не покажала намалување на смртноста, но сепак имало подобрување на симптомите и помалку хоспитализации кај кои причинителот е срцева слабост.⁴⁵

Дигоксинот, најчесто се користи кај случаи на срцева слабост кај кои таа е присутна во комбинација со атријална фибрилација и неконтролиран вентрикуларен ритам. Треба да се води грижа за токсичната доза на дигоксинот. Поради тоа, таа се одредува, односно прилагодува во зависност од реналната функција кај пациентот.

14. НЕУРОХОРМОНАЛНА БЛОКАДА

Иако, РААС има важна улога во реналната дисфункција при синдромот на акутна срцева инсуфициенција, улогата на РААС блокадата со АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензинските рецептори, директни ренин инхибитори или антагонисти на алдостерон во акутната прогресивна фаза на бубрежна дисфункција сè уште не е доволно јасна.

Покрај тоа, пациентите коишто се резистентни на диуретици, а се во напредна фаза на срцева слабост, често покажуваат нетолеранција кон хемодинамските и реналните ефекти на РААС антагонистите.

Згора на тоа, АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензинските рецептори може да доведат до акутно намалување на гломеруларната филтрација преку нивниот дилататорен ефект врз еферентните артериоли. Така, кај пациенти со акутна декомпензирана срцева слабост, РААС блокаторите често иницираат влошување на бубрежната функција.

Сепак, придобивките од АКЕ инхибиторите се јасни. Во една научна студија, третираната група со еналаприл покажа зголемени вредности на серумскиот креатинин, но намалена стапка на смртност.⁴⁶ Овие податоци укажуваат на тоа дека благо зголемување на креатинин и намалување на GFR (до 30%) со користење на АКЕ инхибитори можат да се толерираат дури и кај пациенти со ренална дисфункција.

15. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО

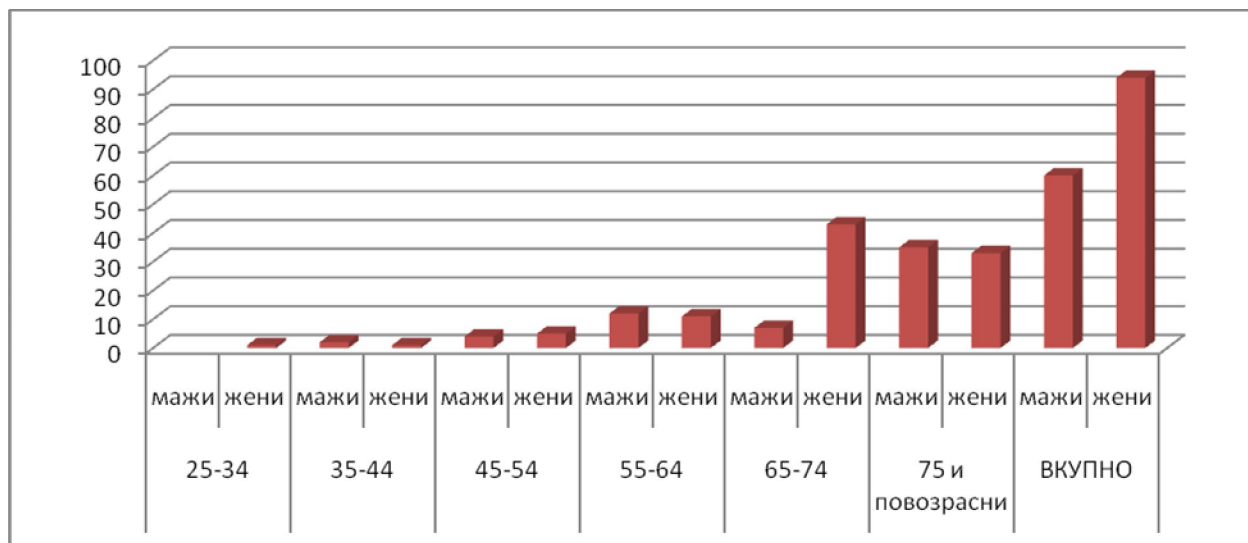
Резултатите од следната статистика се од Клиничката болница “Др. Трифун Пановски” - Битола. Според неа во период од 2010-2012 година, последователно низ годините бројот, особено на амбулантни пациенти со срцева слабост, расте.

Во 2010 година вкупниот број на амбулантни пациенти изнесувал 154, од кои 60 се мажи, а 94 жени. Следната година, 2011, бројот е скоро двојно поголем, односно 241 пациент, од кои, 100 биле мажи, а 141 жени. Во 2012 година, регистрирани се вкупно 455 амбулантни пациенти со срцева слабост, меѓу нив 178 се мажи, а 277 жени.

Во однос на вкупната бројка на хоспитализирани пациенти, во 2010 година регистрирани се 88 пациенти и тоа 44 жени и исто толку мажи. Во 2011 година, 48 пациенти биле хоспитализирани, од нив 18 биле мажи, а 30 жени. Во 2012 година, 37 пациенти биле хоспитализирани, од нив 20 се мажи, а 17 жени.

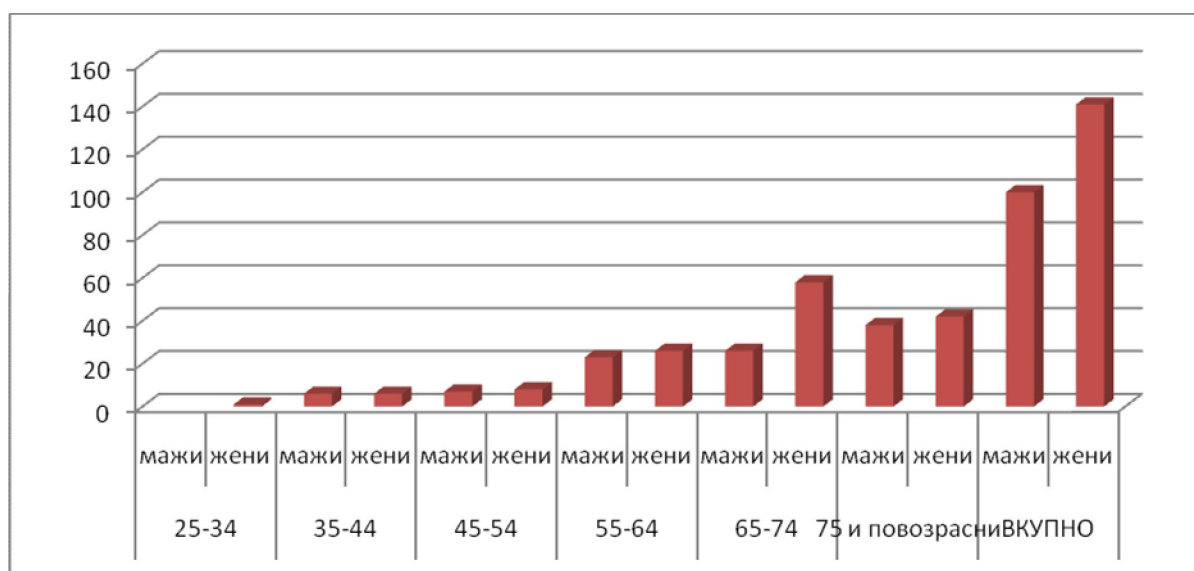
Исто така вредно е да се напомене фактот дека најголемиот дел од хоспитализираните пациенти при во текот на нивниот болнички престој развиле бубрежна слабост. Токму тоа беше мотив за истражување на кореалциите помеѓу параметрите за докажување на неправилности во срцевата работа и биомаркерите на бубрежната функција.

- Амбулантни пациенти



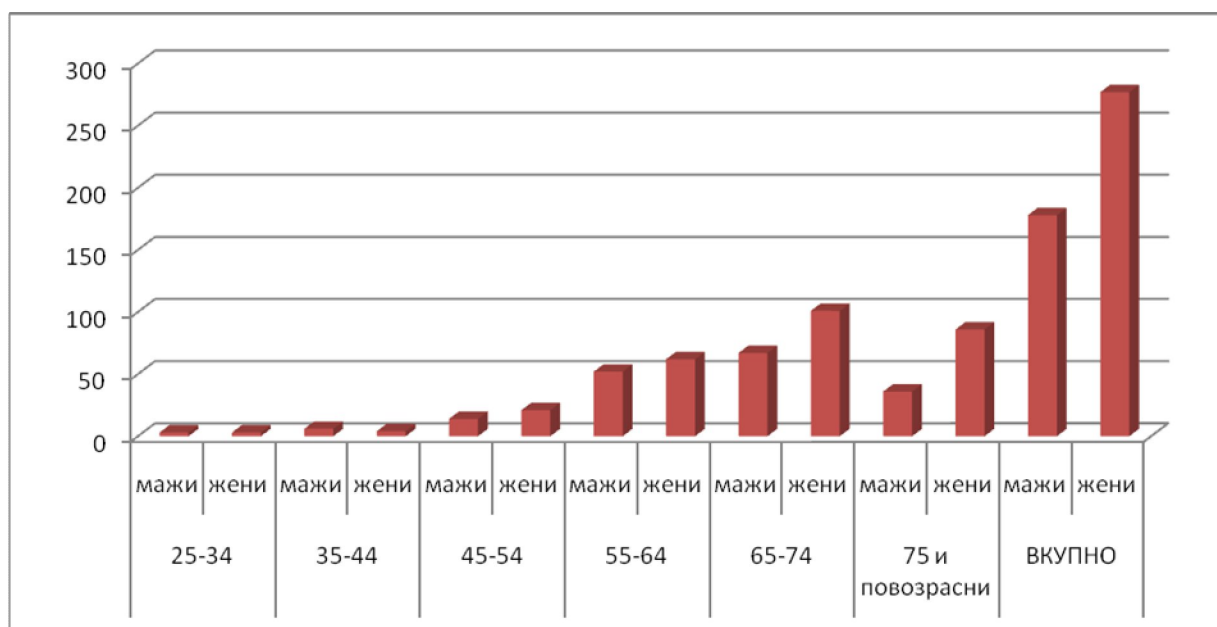
Слика 8. Дистрибуција на амбулантни пациенти според пол и возраст, во 2010 година.

Figure 8. Distribution of outpatients by gender and age, in 2010.



Слика 9. Дистрибуција на амбулантни пациенти според пол и возраст, во 2011 година.

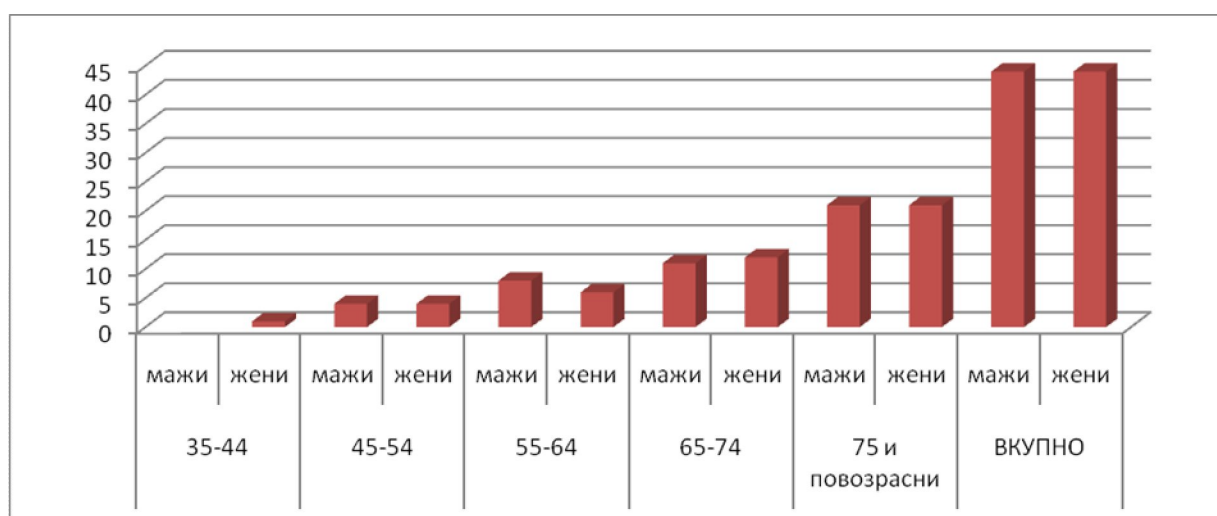
Figure 9. Distribution of outpatients by gender and age, in 2011.



Слика 10. Дистрибуција на амбулантни пациенти според пол и возраст, во 2012 година.

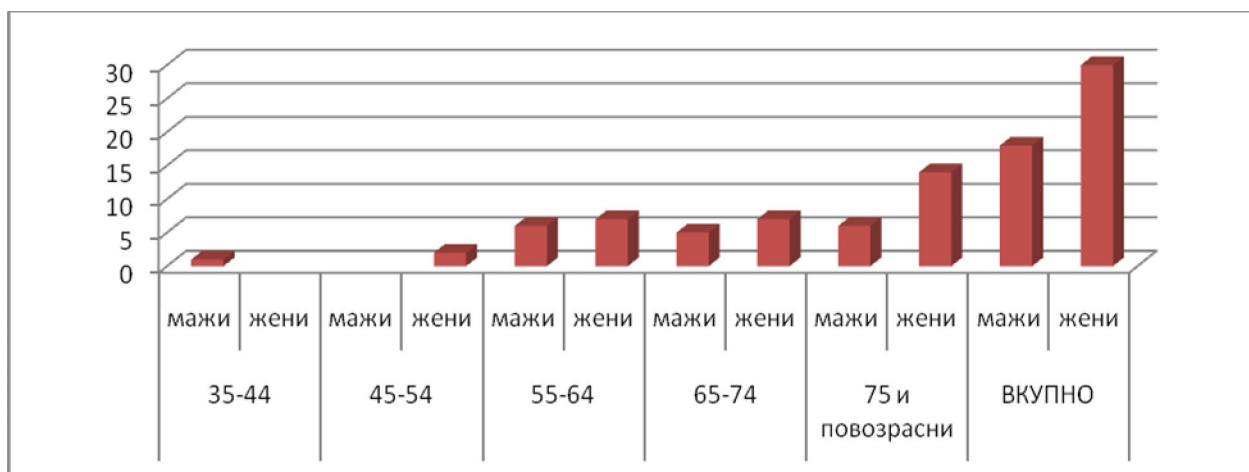
Figure 9. Distribution of outpatients by gender and age, in 2012.

- Хоспитализирани пациенти



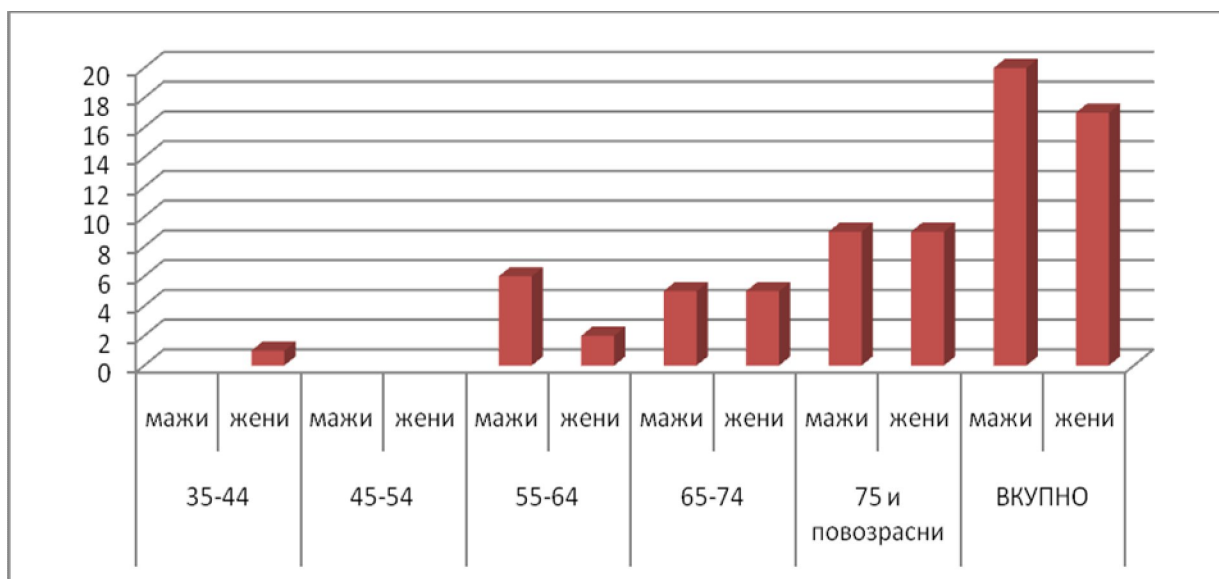
Слика 10. Дистрибуција на хоспитализирани пациенти според пол и возраст, во 2010 година.

Figure 10. Distribution of hospitalized patients by gender and age, in 2010.



Слика 11. Дистрибуција на хоспитализирани пациенти според пол и возраст, во 2011 година.

Figure 11. Distribution of hospitalized patients by gender and age, in 2011.



Слика 12. Дистрибуција на хоспитализирани пациенти според пол и возраст, во 2012 година.

Figure 12. Distribution of hospitalized patients by gender and age, in 2012.

16. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Студијата има цел:

1. Да се направи споредба помеѓу вредностите на стандардните биомаркери на бубрежната функција (уреа и креатинин) и мозочен натриуретичен пептид, и тоа кај мажи и жени и предоперативно и постоперативно, кај пациенти од Специјалната болница по кардиохирургија „Филип Втори“ во Скопје.
2. Да се утврди прогностички значењето на влошената бубрежна работа во последователна серија на хоспитализирани пациенти со акутна срцева слабост.

17. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

Студијата „Мозочен натриуретичен пептид кај пациенти со срцева слабост во корелација со традиционалните биомаркери на бубрежната функција“ е работена во Специјалната болница по кардиохирургија „Филип Втори“ во Скопје.

Во оваа клиничка студија се опфатени околу 50 пациенти со акутна срцева слабост кои се следени во текот на нивната хоспитализација во Специјалната болница по кардиохирургија „Филип Втори“.

При тоа е регистрирана промената на следните клиничко-биохемиски параметри:

- Мозочен натриуретичен пептид, како биомаркер за срцевата слабост и
- Креатинин и уреа, како биомаркери за бубрежната функција.

Сите овие анализи беа изработени во Биохемиската лабораторија на Специјалната болница по кардиохирургија „Филип Втори“, која поседува софистицирана апаратура и сертификат за квалитет, признаен во светски рамки.

Во текот на оваа клиничка студија, за секој пациент се собрани анамnestички податоци и резултати од други клинички испитувања, како што се: пол, возраст, претходен миокарден инфаркт или други патолошки промени доколку постојат.

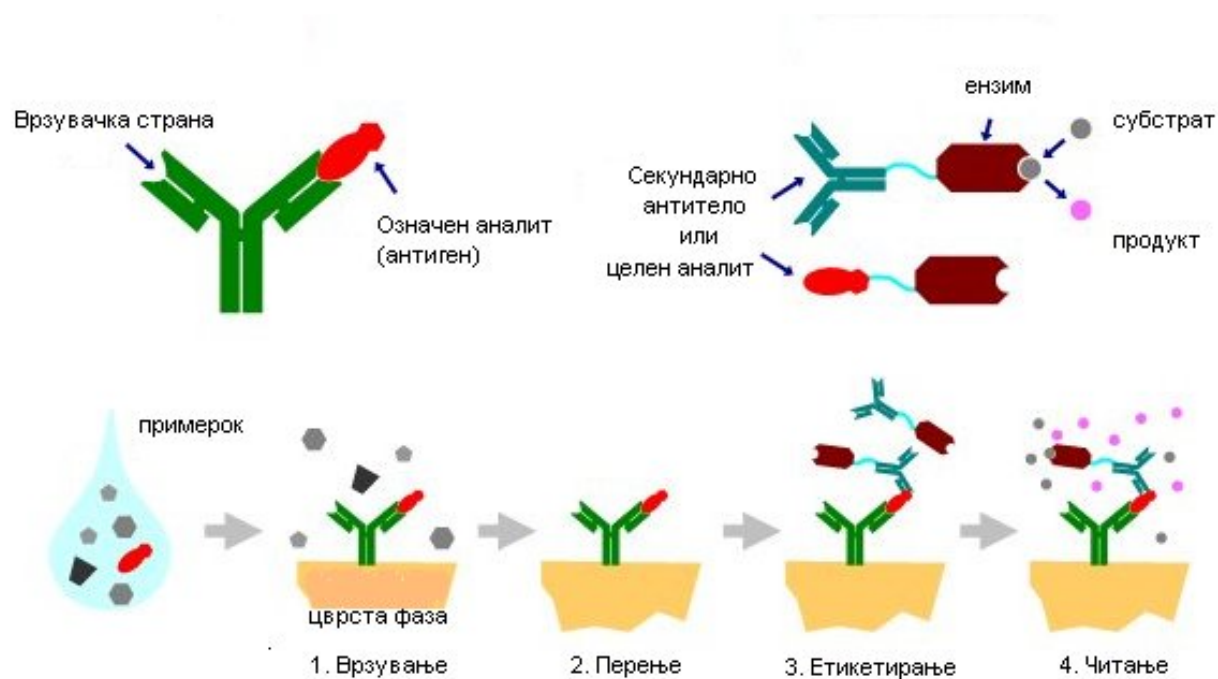
Исто така се регистрирани и обработени и сите податоци за терапијата (вид и дози) во текот на хоспитализацијата.

Анализите за мозочниот натриуретичен пептид се изработени на автоматски анализатор ADVIA Centaur XP. Неговата технологија и целосно автоматизираниот начин на работа со детекција на многу ниски концентрации го прави еден од најдобрите имунолошки анализатори од последната генерација.



Слика 13. Автоматски анализатор ADVIA Centaur XP

Figure 13. Automatic analyzer ADVIA Centaur XP



Слика 14. Принцип на методата

Figure 14. Principle of the method

ADVIA Centaur BNP анализата е целосно автоматизиран двостраничен сендвич имуноесеј којшто користи директна хемилуминисцентна технологија, при која се користи константна количина од две моноклонални антитела. Првото антитело, Lite реагенс, претставува акридиниум естер моноклонален глумчешки анти-човечки БНП Ф(аб-)2 фрагмент специфичен за прстенестата структура на БНП. Второто антитело, во цврстата фаза, е биотинизирано моноклонално глумчешко анти-човечко антитело специфично за Ц-терминалната позиција на БНП, кое е поврзано за стрептавидин магнетски делови.

Системот автоматски ги изведува следните чекори:

- распределување на 100 μ L од примерот во кивета
- распределување на 100 μ L на Lite реагенс и инкубирање во рок од 5 мин. на 37°C
- распределување на 200 μ L во цврстата фаза и инкубирање во рок од 2 мин. на 37°C
- одделување, аспирирање и миеење на киветите со шампон и реагент
- распределување на 300 μ L од киселиот и базниот реагент со цел иницирање на хемилуминисцентна реакција
- издавање на резултати според селектираните опции, како што е опишано во инструкциите за работа со системот или во он-лајн помошникот за работа на системот

Постои право пропорционална зависност помеѓу количината на БНП присутна во примерокот на пациентот и количината на релативни единици светлина детектирана од страна на системот.

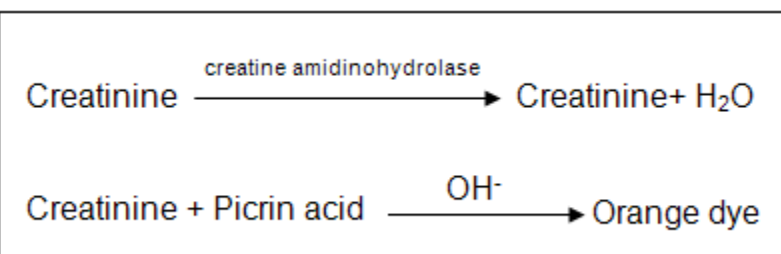
Анализите за уреа и креатинин беа изработени на биохемиски анализатор ADVIA 1650.

ADVIA 1650 има минимални потреби за волумен на примерок (толку ниско, како 2 μ L / тест), потрошувачка на реагенс (од 80 μ L / тест) и потрошувачка на вода (25L / час). На тој начин се максимализира ефикасноста за работа.

- Испитувањето на уреа во серум се врши со ензимска УВ метода со уреаза и глутамат дехидрогеназа. Уреата се хидролизира во присуство на вода и уреаза, при што се формира амонијак и јаглерод диоксид. Под каталитичко дејство на глутамат дехидрогенатазата, амонијакот реагира со 2-оксоглутарна киселина и NADH_2 , при што се формираат глутаминската киселина и NAD^+ . Поради оксидација на NADH_2 се бележи намалувањето на абсорбанцата. Тоа е пропорционално со концентрацијата на уреа. Во моментов, оваа метода е најчесто користена, бидејќи таа е брза и многу специфична.



- Креатининот се испитува по метод според Jaffe (модифициран). Се базира на Jaffe реакција каде креатининот реагира со пикринската киселина во алкален медиум при што дава портокалов производ од креатинин пикрат. Интензитетот на бојење е пропорционален со концентрацијата на креатинин.



17.1. Останати испитувања

Покрај испитувањата на бубрежните маркери (уреа и креатинин) и срцевиот натриуретичен пептид, во склоп на студијата кај испитаниците беа направени и дополнителни испитувања на одредени параметри значајни во дијагностиката и третирањето на срцевата слабост и тоа: тропонин, трансаминази и креатин киназа.

Во случај на високи вредности на срцевите ензими предоперативно, пациентите беа исклучувани од статистичката обработка.

17.2. Групирање на пациентите

Пациентите беа групирани на два начини.

- Според процент на ејекциона фракција (ЕФ) и пол, односно мажи со $EF < 45\%$ и жени со $EF < 45\%$.
- Според концентрацијата на креатинин (CREA), односно мажи со предоперативно $CREA < 110 \mu\text{mol/L}$ и мажи со предоперативно $CREA > 110 \mu\text{mol/L}$.

17.3. Статистички методи

Податоците статистички се обработени со следните методи:

- Структурата на нумеричките серии е анализирана со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација).
- Анализата на односи (корелации) кај нумеричките серии е направена со помош на Pearson – овиот коефициент на корелација (r).
- Тестирањето на значајност на разлики меѓу две аритметички средини е направено со Student-ov t-тест при правилна дистрибуција на податоците.

18. РЕЗУЛТАТИ

Во трудот се анализирани вкупно 50 пациенти со срцева слабост, од кои одреден дел во текот на статистичката обработка беа изземени поради високи концентрации на срцевите ензими, предоперативно. Во статистичката обработка се вклучени само пациентите кај кои има покачување на креатининот постоперативно.

Во текот на статистичката обработка пациентите се групирани на два начини и тоа: а) според процентот на ејекционата фракција, а потоа и според полот и б) според предоперативна концентрација на креатинин.

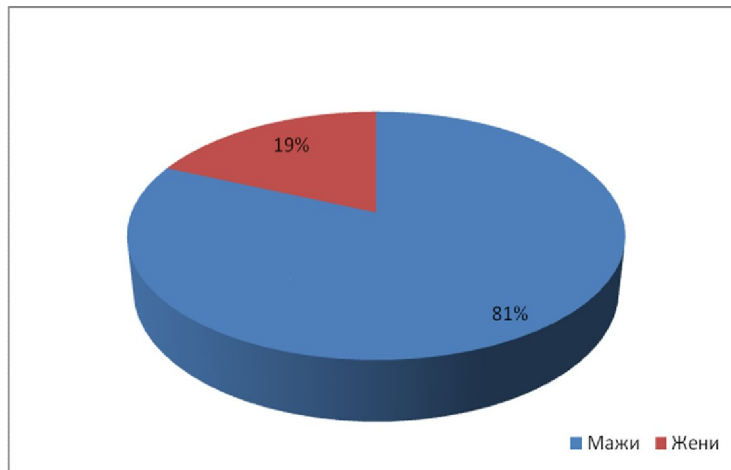
ПОЛ И ВОЗРАСТ

Од вкупниот број на пациенти со ејекциона фракција <45%, 22 се мажи, а 5 се жени. Просечната возраст на испитаниците изнесуваше 64 ± 8 години. Мажите беа со просечна возраст од 63 ± 9 години, а жените на возраст од 65 ± 5 години.

<i>Пол/ Gender</i>	<i>A</i>	<i>%</i>
Мажи/ Men	22	81,5
Жени/ Women	5	18,5
Вкупно/ Total	27	100

Табела 1. Дистрибуција на пациентите според пол

Table 1. Distribution of patients by gender



Слика 15. Процентуален приказ, според пол кај пациентите со ЕФ< 45%

Figure 15. Percentage, by gender in patients with EF<45%

<i>Пол/ Gender</i>	<i>Возраст/ Age</i>			
	Просек/ Average	СД/ SD	мин/min	макс/max
Мажи/ Men	63	9	44	57
Жени/ Women	65	5	72	70
Вкупно/ Total	64	8		

Табела 2. Дистрибуција на пациентите според пол возраст

Table 2. Distribution of patients by gender and age

КРЕАТИНИН

Нивото на креатинин во крвта е мерено предоперативно и постоперативно.

Просечната вредност на концентрацијата на CREA, предоперативно, кај мажи со ЕФ<45% изнесува $126,5 \pm 80,3 \mu\text{mol/L}$.

Просечната вредност на концентрацијата на CREA, предоперативно, кај жени со ЕФ<45% изнесува $106,5 \pm 43,1 \mu\text{mol/L}$.

Просечната вредност на концентрацијата на CREA, постоперативно кај мажи со ЕФ< 45% изнесува $183,2 \pm 107,6 \mu\text{mol/L}$.

Просечната вредност на концентрацијата на CREA, постоперативно кај жени со ЕФ< 45% изнесува $162,9 \pm 77 \mu\text{mol/L}$.

Пол/ Gender	Креатинин- предоперативно/ Creatinine- preoperative		Креатинин- постоперативно/ Creatinine- postoperative	
	Просек/ Average	СД/ SD	Просек/ Average	СД/ SD
Мажи/ Men	126,5 $\mu\text{mol/L}$	80,3 $\mu\text{mol/L}$	183,2 $\mu\text{mol/L}$	107,6 $\mu\text{mol/L}$
Жени/ Women	106,5 $\mu\text{mol/L}$	43,1 $\mu\text{mol/L}$	162,9 $\mu\text{mol/L}$	77 $\mu\text{mol/L}$

Табела 3. Дистрибуција на пациентите според пол и вредности на креатинин

Table 3. Distribution of patients by gender and values of creatinine

BNP

Вредностите на BNP кај пациентите се мерени само постоперативно.

Просечната вредност на концентрацијата на BNP, кај мажи со ЕФ<45% изнесува 1390 pg/mL \pm 1082 pg/mL.

Просечната вредност на концентрацијата на BNP, кај жени со ЕФ<45% изнесува 617 pg/mL \pm 420 pg/mL.

Пол/ Gender	Мозочен натриуретичен пептид/ Brain natriuretic peptide	
	Просек/ Average	СД/ SD
Мажи/ Men	1390 pg/mL	1082 pg/mL
Жени/ Women	617 pg/mL	420 pg/mL

Табела 4. Дистрибуција на пациенти според пол и вредности на БНП

Table 4. Disrtibution of patients by gender and BNP values

УРЕА

Вредностите за концентрацијата на уреа (BUN) во крвта се мерени предоперативно и постоперативно. Добиени се следните резултати:

Просечната вредност на концентрацијата на BUN, предоперативно, кај мажи со ЕФ<45% изнесува 8,9 \pm 6,6 mmol/L.

Просечната вредност на концентрацијата на BUN, предоперативно, кај жени со ЕФ<45% изнесува 8,1 \pm 3,8 mmol/L.

Просечната вредност на концентрацијата на BUN, постоперативно кај мажи со ЕФ < 45% изнесува $15,8 \pm 11,1$ mmol/L.

Просечната вредност на концентрацијата на BUN, постоперативно кај жени со ЕФ < 45% изнесува $13,0 \pm 7,2$ mmol/L.

Пол/ Gender	Уреа- предоперативно/ Urea- preoperative		Уреа- постоперативно/ Urea- postoperative	
	Просек/ Average	СД/ SD	Просек/ Average	СД/ SD
Мажи/ Men	8,9 mmol/L	6,6 mmol/L	15,8 mmol/L	11,1 mmol/L
Жени/ Women	8,1 mmol/L	3,8 mmol/L	13 mmol/L	7,2 mmol/L

Табела 5. Дистрибуција на пациентите според пол и вредности на urea

Table 5. Distribution of patients by gender and values of urea

ТРОПОНИН

Вредностите на тропонин се мерени само постоперативно.

Просечната вредност на концентрацијата на Trn, кај мажи со ЕФ < 45% изнесува $12,7$ ng/mL \pm $15,4$ ng/mL.

Просечната вредност на концентрацијата на Trn, кај жени со ЕФ < 45% изнесува $22,0$ pg/mL \pm $22,2$ ng/mL.

Пол/ Gender	Тропонин/ Troponin	
	Просек/ Average	СД/ SD
Мажи/ Men	12,7 ng/mL	15,4 ng/mL
Жени/ Women	22,0 ng/mL	22,2 ng/mL

Табела 6. Дистрибуција на пациентите според пол и вредности на Trn

Table 6. Distribution of patients by gender and values of Trn

Понатаму, пациентите од машки пол се групирани според концентрацијата на креатинин, при што 16 се со предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$, а 6 се со предоперативно CREA >110 $\mu\text{mol/L}$. Просечната возраст на испитаниците изнесуваше $63,27 \pm 8,67$ години. Пациентите со предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$ беа со просечна возраст од 62 ± 7 години, а оние со предоперативно CREA >110 $\mu\text{mol/L}$ беа со просечна возраст од 67 ± 13 години.

Предоперативно ниво на креатинин/ Preoperative level of creatinine	Возраст/ Age			
	Просек/ Average	СД/ SD	мин/min	макс/max
CREA <110 $\mu\text{mol/L}$	62	7	48	72
CREA >110 $\mu\text{mol/L}$	67	13	44	72
Вкупно/ Total	63,27	8,67		

Табела 9. Дистрибуција на пациентите според предоперативното ниво на креатинин и средни вредности на возраста

Table 9. Distribution of patients by preoperative level of creatinine and average values of the age

- Вредностите на креатинин во крвта се мерени пред и постоперативно.

Просечната вредност на креатинин кај мажи со предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$, предоперативно, изнесува $96,5 \pm 11,9 \mu\text{mol/L}$.

Просечната вредност на креатинин кај мажи со предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$, постоперативно, изнесува $163 \pm 99,9 \mu\text{mol/L}$.

Период на мерење/ Period of measurement	<i>Креатинин кај мажи со предоперативно CREA < 110 µmol/L / Creatine in men with preoperative CREA < 110 µmol/L</i>	
	Просек/ Average	СД/ SD
Предоперативно/ Preoperative	96,5 µmol/L	11,9 µmol/L
Постоперативно/ Postoperative	163 µmol/L	99,9 µmol/L

Табела 10. Дистрибуција на пациентите според период на мерење и концентрација на креатинин при состојба на предоперативно CREA <110 µmol/L

Table 10. Distribution of patients by period of measurement and concentration of creatinine where preoperative CREA <110 µmol/L

- Вредноста на BNP е мерена само постоперативно, притоа добиени се следните вредности.

Просечната вредност на BNP кај мажи со предоперативно CREA <110 µmol/L изнесува 1321 ± 794 pg/mg.

Период на мерење/ Period of measurement	<i>BNP кај мажи со предоперативно CREA < 110 µmol/L / BNP in men with preoperative CREA < 110 µmol/L</i>	
	Просек/ Average	СД/ SD
Постоперативно/ Postoperative	1321pg/ml	794 pg/ml

Табела 11. BNP кај мажи со предоперативни вредности на CREA <110 µmol/L

Table 11. BNP in men with preoperative CREA <110 µmol/L

- Вредноста на тропонинот е мерена само постоперативно и добиени се следните резултати:

Просечната вредност на тропонин кај мажи со предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$ изнесува $15,2 \pm 16,5 \text{ ng/mL}$.

Период на мерење/ Period of measurement	<i>Trn кај мажи со предоперативно CREA < 110 $\mu\text{mol/L}$ / Trn in men with preoperative CREA < 110 $\mu\text{mol/L}$</i>	
	Просек/ Average	СД/ SD
Постоперативно/ Postoperative	15,2 ng/ml	16,5 ng/ml

Табела 12. Тропонин кај мажи при состојба на предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$

. Table 12. Trn in men where preoperative CREA < 110 $\mu\text{mol/L}$

- Вредноста на BUN е мерена пред и постоперативно.

Просечната вредност, предоперативно, кај мажи со предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$ изнесува $6,7 \pm 1,6 \text{ mmol/L}$.

Просечната вредност, постоперативно, кај мажи со предоперативно CREA <110 $\mu\text{mol/L}$ изнесува $12,5 \pm 8,3 \text{ mmol/L}$.

Период на мерење/ Period of measurement	<i>BUN кај мажи со предоперативно CREA < 110 μmol/L / Creatine in men with preoperative CREA < 110 μmol/L</i>	
	Просек/ Average	СД/ SD
Предоперативно/ Preoperative	6,7 mmol/L	1,6 mmol/L
Постоперативно/ Postoperative	12,5 mmol/L	8,3 mmol/L

Табела 13. Уреа кај мажи при состојба на предоперативно CREA <110 μ mol/L

Table 13. BUN in men where preoperative CREA <110 μ mol/L

- Вредноста на BUN, кај мажи со предоперативно CREA >110 μ mol/L е мерена пред и постоперативно.

Просечната вредност на BUN предоперативно, кај мажи кај кои предоперативно CREA >110 μ mol/L изнесува $15,0 \pm 10,7$ mmol/L.

Просечната вредност на BUN, постоперативно, кај мажи кај кои предоперативно CREA >110 μ mol/L изнесува $24,5 \pm 13,5$ mmol/L.

Период на мерење/ Period of measurement	<i>BUN кај мажи со предоперативно CREA > 110 μmol/L / Creatine in men with preoperative CREA > 110 μmol/L</i>	
	Просек/ Average	СД/ SD
Предоперативно/ Preoperative	15 mmol/L	10,7 mmol/L
Постоперативно/ Postoperative	24,5 mmol/L	13,5 mmol/L

Табела 14. Уреа кај амжи при состојба на предоперативно CREA >110 μ mol/L

Table 14. BUN in men where preoperative CREA >110 μ mol/L

- Вредноста на BNP кај мажи со предоперативно CREA >110 $\mu\text{mol/L}$ е мерена само постоперативно.

Неговата просечна вредност изнесува $1574 \pm 1724 \text{ pg/mL}$.

Период на мерење/ Period of measurement	BNP кај мажи со предоперативно CREA > 110 $\mu\text{mol/L}$ / BNP in men with preoperative CREA > 110 $\mu\text{mol/L}$	
	Просек/ Average	СД/ SD
Постоперативно/ Postoperative	1574pg/ml	1724 pg/ml

Табела 15. BNP кај мажи при состојба на предоперативно CREA >110 $\mu\text{mol/L}$

Table 15. BNP in men where preoperative CREA >110 $\mu\text{mol/L}$

- Вредностите на креатинин во крвта се мерени пред и постоперативно.

Просечната вредност на креатинин кај мажи со предоперативно CREA >110 $\mu\text{mol/L}$, предоперативно, изнесува $206,3 \pm 127,0 \mu\text{mol/L}$.

Просечната вредност на креатинин кај мажи со предоперативно CREA >110 $\mu\text{mol/L}$, постоперативно, изнесува $236,9 \pm 118,0 \mu\text{mol/L}$.

Период на мерење/ Period of measurement	<i>Креатинин кај мажи со предоперативно CREA > 110 µmol/L / Creatine in men with preoperative CREA > 110 µmol/L</i>	
	Просек/ Average	СД/ SD
Предоперативно/ Preoperative	206,3 µmol/L	127,0 µmol/L
Постоперативно/ Postoperative	236,9 µmol/L	118,0 µmol/L

Табела 16. Дистрибуција на пациентите според период на мерење и концентрација на креатинин при состојба на предоперативно CREA >110 µmol/L

Table 16. Distribution of patients by period of measurement and concentration of creatinine where preoperative CREA >110 µmol/L

- Вредноста на тропонинот е мерена само постоперативно и добиени се следните резултати:

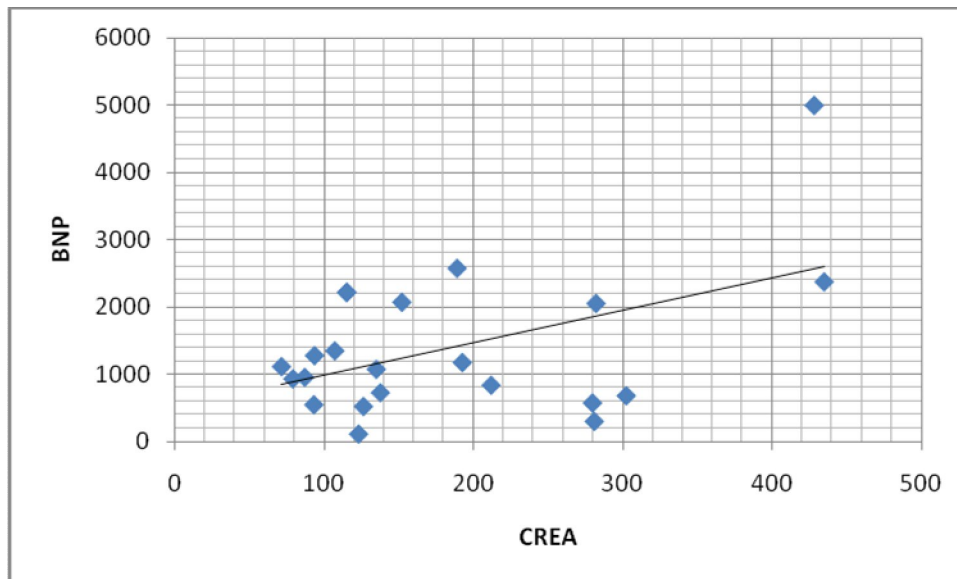
Просечната вредност на тропонин кај мажи со предоперативно CREA >110 µmol/L изнесува $5,9 \pm 10,2$ ng/mL.

Период на мерење/ Period of measurement	<i>Trn кај мажи со предоперативно CREA > 110 µmol/L / Trn in men with preoperative CREA > 110 µmol/L</i>	
	Просек/ Average	СД/ SD
Постоперативно/ Postoperative	5,9 ng/mL	10,2 ng/mL

Табела 17. Тропонин кај мажи при состојба на предоперативно CREA >110 µmol/L

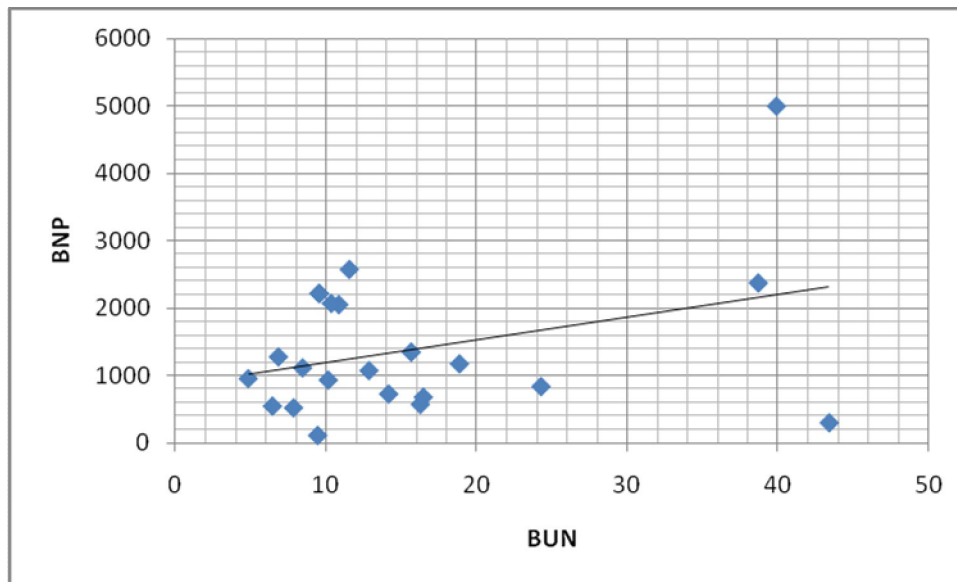
Table 17. Trn in men where preoperative CREA > 110 µmol/L

- Корелација на параметрите



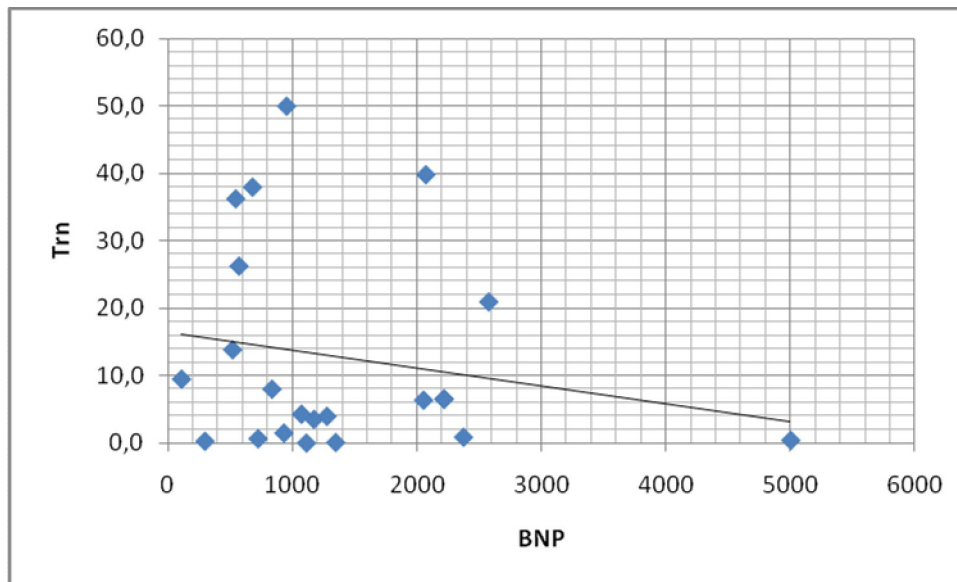
Слика 15. Корелација помеѓу вредностите на BNP и CREA, кај мажи со ЕФ <45%. Коефициентот на корелација е сигнификантен, $r=0.477$ ($N=22$; $p<0.05$).

Figure 15. The correlation between values of BNP and CREA in men with EF <45%. The coefficient of correlation is significant, $r=0.477$ ($N=22$; $p<0.05$).



Слика 16. Корелација помеѓу вредностите на BUN и BNP, кај мажи со ЕФ <45%. Коефициентот на корелација не е сигнификантен, $r=0.342$ ($N=22$; $p>0.05$).

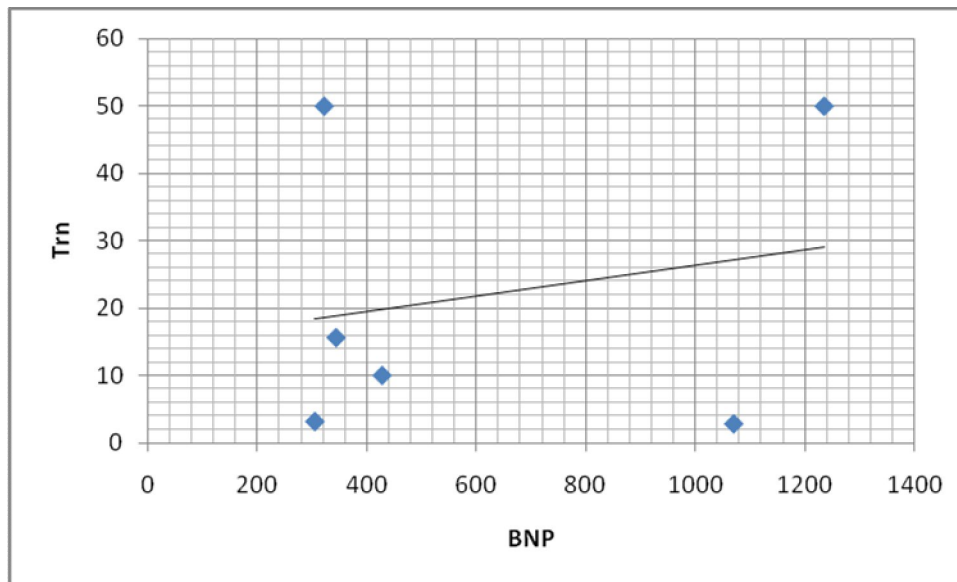
Figure 16. The correlation between values of BUN and BNP in men with EF <45%. The coefficient of correlation is not significant, $r=0.342$ ($N=22$; $p>0.05$).



Слика 17. Корелација помеѓу BNP и Trn кај мажи со $EF < 45\%$. Коефициентот на корелација е несигнификанен, $r = -0.186$ ($N = 22$; $p > 0.05$).

Figure 17. The correlation between BNP and Trn in men with $EF < 45\%$.

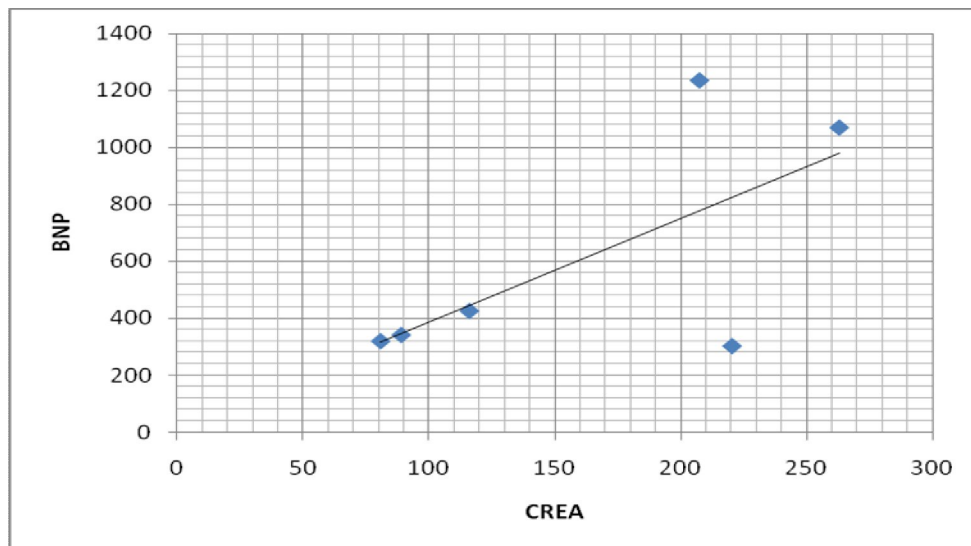
The coefficient of correlation is not significant, $r = -0.186$ ($N = 22$; $p > 0.05$).



Слика 18. Корелација помеѓу BNP и Trn кај жени со $EF < 45\%$. Коефициентот на корелација е несигнификантен, $r=0.219$ ($N=6$; $p>0.05$).

Figure 18. The correlation between BNP and Trn in women with $EF < 45\%$.

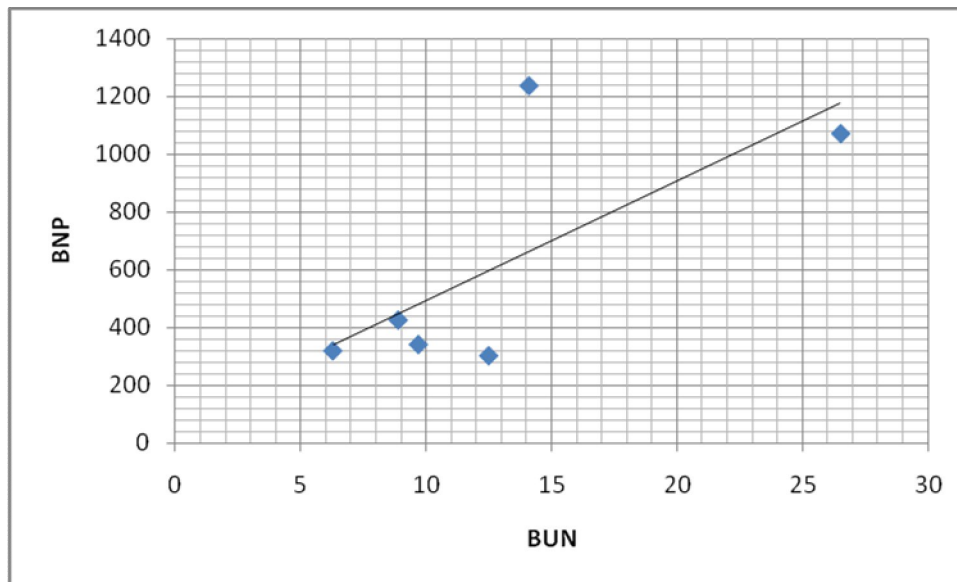
The coefficient of correlation is not significant, $r=0.219$ ($N=6$; $p>0.05$).



Слика 19. Корелација помеѓу BNP и CREA кај жени со ЕФ<45%.
Коефициентот на корелација е несигнификанен, $r=0.669$ ($N=6$; $p>0.05$).

Figure 19. The correlation between BNP and CREA in women with EF < 45%.

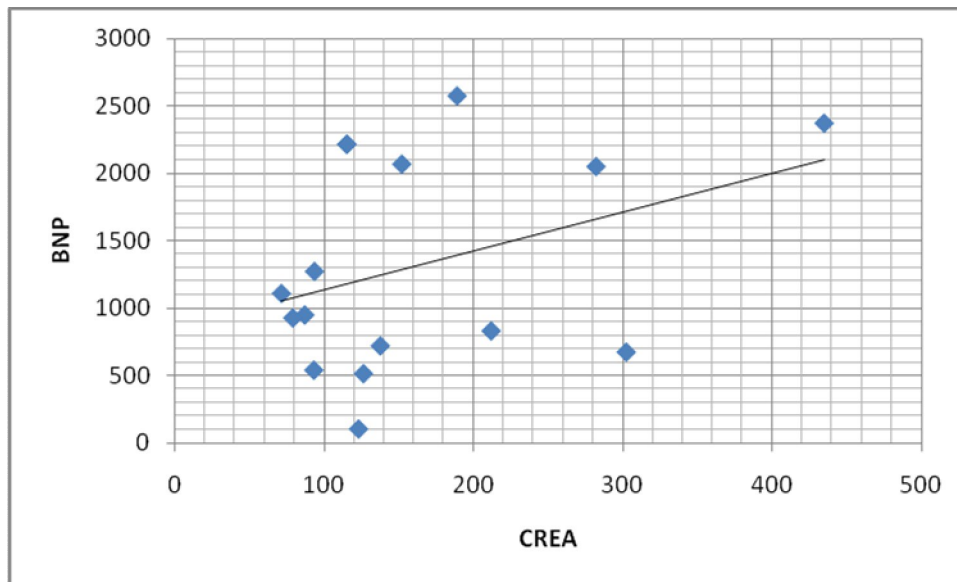
The coefficient of correlation is not significant, $r=0.669$ ($N=6$; $p>0.05$).



Слика 20. Корелација помеѓу BUN и BNP кај жени со $EF < 45\%$. Коефициентот на корелација е несигнификанен, $r=0.705$ ($N=6$; $p>0.05$).

Figure 20. The correlation between BUN and BNP in women with $EF < 45\%$.

The coefficient of correlation is not significant, $r=0.705$ ($N=6$; $p>0.05$).

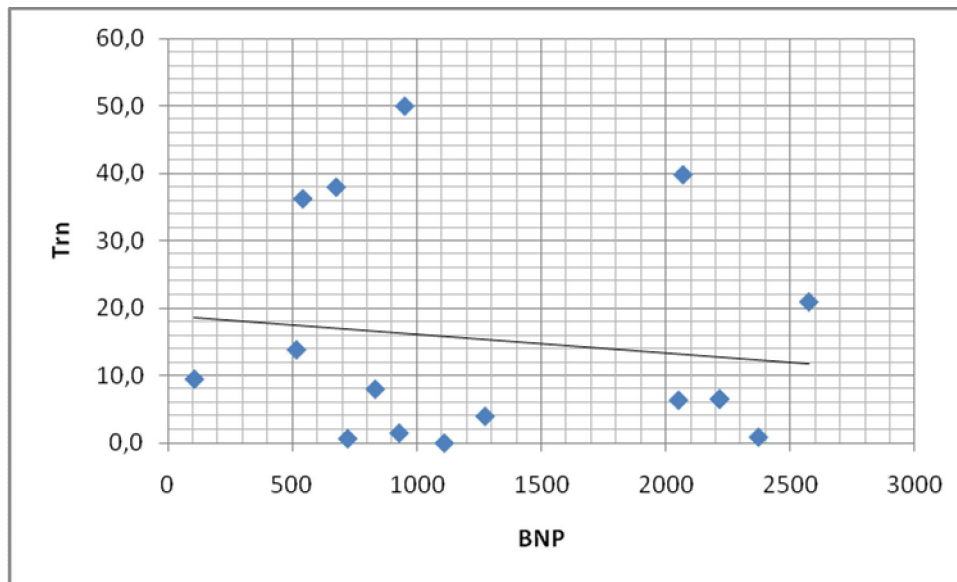


Слика 21. Корелација помеѓу CREA и BNP кај мажи кај кои предоперативно CREA < 110 $\mu\text{mol/L}$.

Коефициентот на корелација е несигнификантен, $r=0.361$ ($N=16$; $p>0.05$).

Figure 21. The correlation between CREA and BNP in men with preoperative CREA <110 $\mu\text{mol/L}$.

The coefficient of correlation is not significant, $r=0.361$ ($N=16$; $p>0.05$).

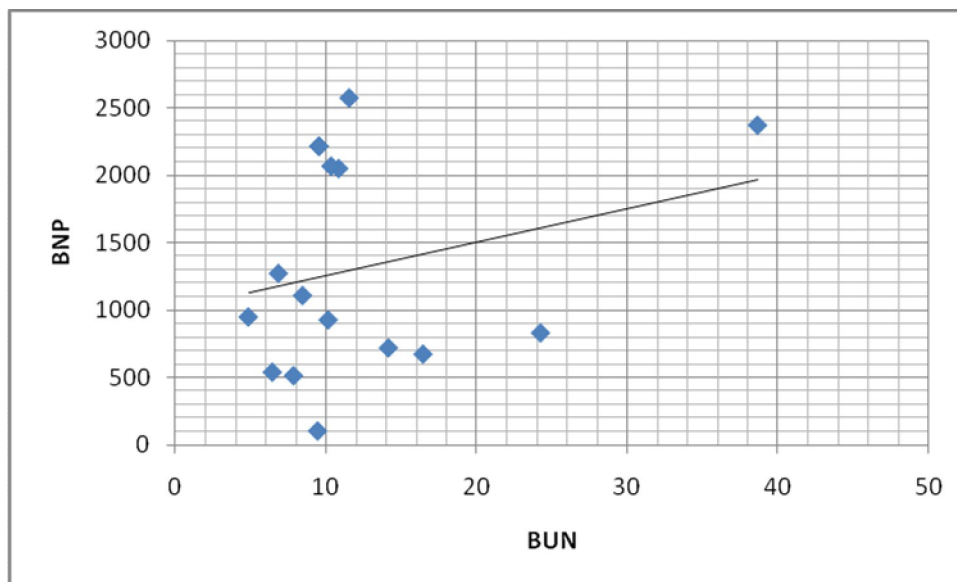


Слика 22. Корелација помеѓу BNP и Trn кај мажи кај кои предоперативно CREA < 110 $\mu\text{mol/L}$.

Коефициентот на корелација е несигнификантен, $r=-0.132$ ($N=16$; $p>0.05$).

Figure 22. The correlation between BNP and Trn in men with preoperative CREA< 110 $\mu\text{mol/L}$.

The coefficient of correlation is not significant, $r=0.132$ ($N=16$; $p>0.05$).

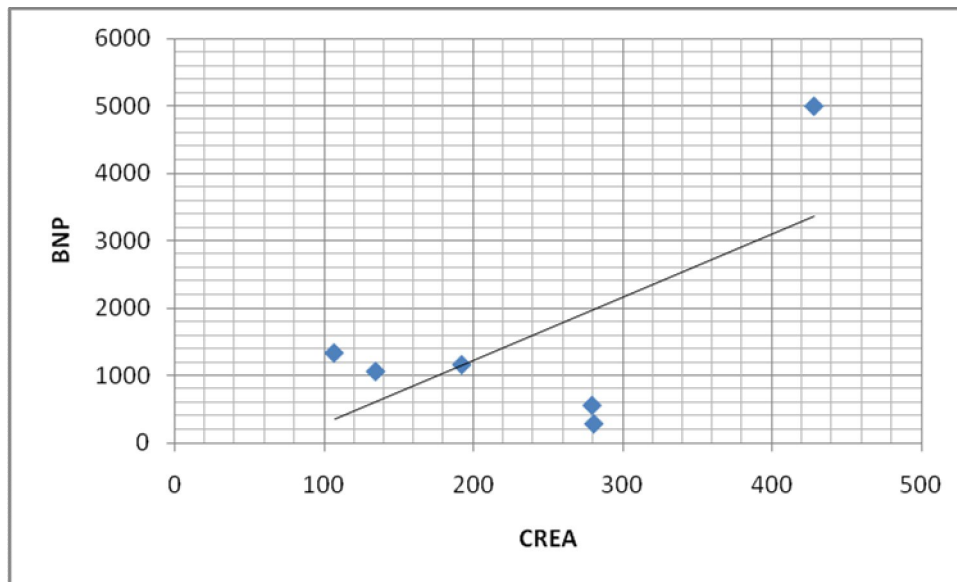


Слика 23. Корелација помеѓу BUN и BNP кај мажи кај кои предоперативно $\text{CREA} < 110 \mu\text{mol/L}$.

Коефициентот на корелација е несигнификантен, $r=0.261$ ($N=16$; $p>0.05$).

Figure 23. The correlation between BUN and BNP in men with preoperative $\text{CREA} < 110 \mu\text{mol/L}$.

The coefficient of correlation is not significant, $r=0.261$ ($N=16$; $p>0.05$).

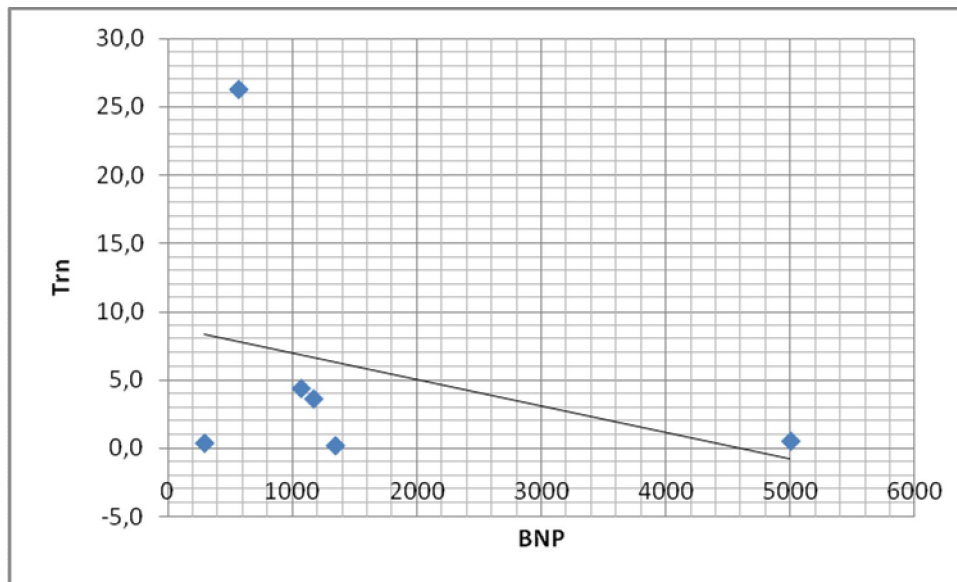


Слика 24. Корелација помеѓу CREA и BNP кај мажи кај кои предоперативно CREA > 110 µmol/L.

Коефициентот на корелација е несигнификантен, $r=0.644$ ($N=6$; $p>0.05$).

Figure 24. The correlation between CREA and BNP in men with preoperative CREA > 110 µmol/L.

The coefficient of correlation is not significant, $r=0.644$ ($N=6$; $p>0.05$).

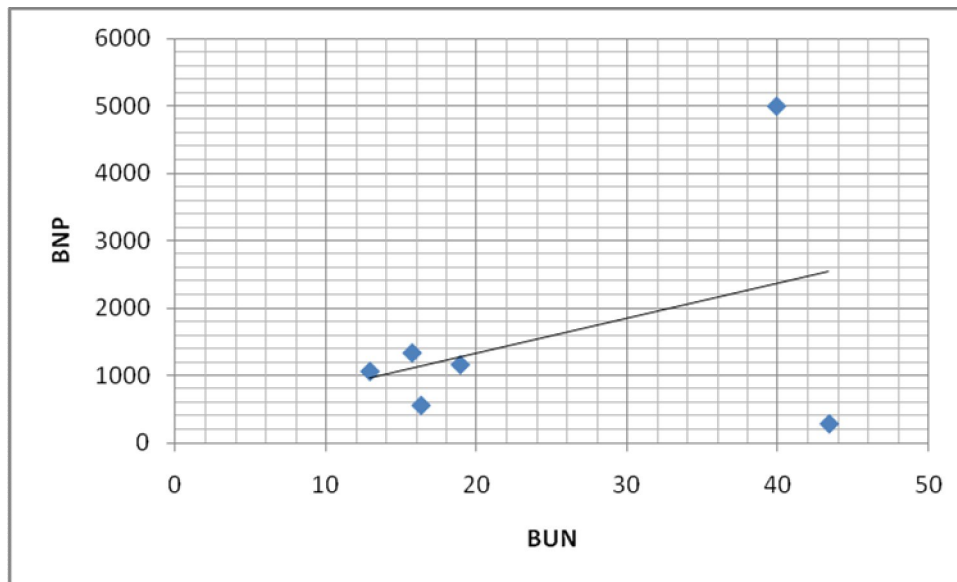


Слика 25. Корелација помеѓу BNP и Trn кај мажи кај кои предоперативно CREA > 110 µmol/L.

Коефициентот на корелација е несигнификанен, $r = -0.330$ ($N = 6$; $p > 0.05$).

Figure 25. The correlation between BNP and Trn in men with preoperative CREA > 110 µmol/L.

The coefficient of correlation is not significant, $r = -0.330$ ($N = 6$; $p > 0.05$).



Слика 26. Корелација помеѓу BUN и BNP кај мажи кај кои предоперативно CREA > 110 $\mu\text{mol/L}$.

Коефициентот на корелација е несигнификантен, $r=0.405$ ($N=6$; $p>0.05$).

Figure 26. The correlation between BUN and BNP in men with preoperative CREA>110 $\mu\text{mol/L}$.

The coefficient of correlation is not significant, $r=0.405$ ($N=6$; $p>0.05$).

19. ДИСКУСИЈА

Социјалната и економската важност на срцевата слабост не може да биде занемарена. Тоа е распространета состојба со високо економско влијание врз здравствениот систем. Бубрежната слабост е состојба често пати здружена со срцевата слабост и со негативно влијание врз прогнозата. Кај пациенти хоспитализирани со срцева слабост, различни механизми може да доведат до влошување на бубрежната работа: хемодинамскиот статус на пациентот, активирањето на неурохуморалниот механизам, дејството на инфламаторните цитокини и употребата на лекови кои ги ублажуваат симптомите на срцевата слабост, но можат да ја влошат функцијата на бубрезите.

Нискиот крвен притисок и намалениот минутен волумен, следени со значително намалување на бубрежниот проток, се основните механизми кои водат до промени во бубрежната функција. Стимулацијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот и симпатичниот нервен систем може да доведе до уште поголемо намалување на бубрежниот проток. Задржувањето на натриум поради егзацербација од страна на овие компензаторни механизми и задржувањето на вода поради зголемување на секрецијата на вазопресин може да ја влоши бубрежната конгестија.

Концентрацијата на цитокини, која е повисока при тешка срцева слабост, може да произведе артериска хипертензија и понатамошно влошување на бубрежната перфузија.

При испитување на пациенти примени со акутна декомпензирана срцева слабост, кои во зависност од возраста, полот, вентрикуларната функција и коморбидитетите се репрезентативен примерок од пациентите примени на кардиолошко одделение за интензивна нега на општите болници, 78% презентирале одреден степен на бубрежна инсуфициенција на прием, а во 55% на одделение барем умерено (гломеруларна филтрација $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

Во оваа ранлива состојба, разбирливо е дека истите механизми што предизвикуваат акутна декомпензирана срцева слабост, а тоа се: тахиаритмија,

анемија и инфекција може да предизвикаат и влошување на бубрежната функција. Исто така и терапијата со лекови и тоа: диуретици и вазоактивни агенси, може да доведе до влошување на бубрежната функција.

Дефиницијата на влошена бубрежна функција не е униформна. Некои автори влошената бубрежна работа ја зановаат врз апсолутно зголемување на креатинин од 0.3 mg/dL, други пак користат концентрација од 0.5 mg/dL. Има и такви студии во коишто влошена бубрежна функција се наведува при зголемување од 25% во однос на основното ниво на креатинин или зголемување на концентрацијата повеќе од 2 mg/dL. Во слични студии наведени се податоци од 25% зголемување на уреа во плазма или 25% пад на бубрежната работа.

Во нашата студија, во едниот случај испитаниците се поделени според предоперативните концентрации на креатинин, односно предоперативно $CREA < 110 \text{ mmol/L}$ и преоперативно $CREA > 110 \text{ mmol/L}$. Од направената статистичка обработка добиени се следните резултати:

1. Кај мажи кај кои предоперативно $CREA < 110 \mu\text{mol/L}$ коефициентот на корелација помеѓу $CREA$ и BNP изнесува $r = 0.361$ ($N = 16$; $p > 0.05$), несигнификантно.
2. Кај мажи кај кои предоперативно $CREA < 110 \mu\text{mol/L}$ коефициентот на корелација помеѓу BNP и тропонин изнесува $r = -0.132$ ($N = 16$; $p > 0.05$), несигнификантно.
3. Кај мажи кај кои предоперативно $CREA < 110 \mu\text{mol/L}$ коефициентот на корелација помеѓу BUN и BNP изнесува $r = 0.261$ ($N = 16$; $p > 0.05$), несигнификантно.
4. Кај мажи кај кои предоперативно $CREA > 110 \mu\text{mol/L}$ коефициентот на корелација помеѓу BUN и BNP изнесува $r = 0.405$ ($N = 6$; $p > 0.05$), несигнификантно.
5. Кај мажи кај кои предоперативно $CREA > 110 \mu\text{mol/L}$ коефициентот на корелација помеѓу $CREA$ и BNP изнесува $r = 0.644$ ($N = 6$; $p > 0.05$), несигнификантно.

6. Кај мажи кај кои предоперативно $\text{CREA} > 110 \mu\text{mol/L}$ коефициентот на корелација помеѓу BNP и тропонин изнесува $r = -0.330$ ($N = 6$; $p > 0.05$), несигнификантно.
7. Во однос на концентрацијата на BNP не постои статистички сигнификантна разлика помеѓу мажи кај кои предоперативно $\text{CREA} < 110 \mu\text{mol/L}$ и мажи кај кои предоперативно $\text{CREA} > 110 \mu\text{mol/L}$, $p > 0.05$.

Со претходни студии потврдено е влијанието на влошувањето на бубрежната функција или акутното оштетување на бубрезите при состојба на акутна декомпензирана срцева слабост врз должината на хоспитализација. Во една студија на околу 300 европски пациенти хоспитализирани со акутна декомпензирана срцева слабост, околу една третина од пациенти развиле бубрежна слабост (72 од 248 поединци вклучени во испитувањето). Присуството на бубрежна слабост не се покажало како причина за зголемување на вкупната смртност, туку само како причина за продолжен болнички престој. Сепак, во поновата литература се утврдува дека влошувањето на бубрежната функција има пошироко влијание отколку едноставно продолжена хоспитализација. Наместо тоа, бубрежната слабост и во случај да е минлива, независно предвидува полош клинички исход.

Во едно испитување чија што целна група биле високоризични возрасни пациенти подложени на кардиохируршки интервенции, во кое бил вклучен поновиот маркер за дијагностика на бубрежната функција - цистатин Ц, тој е докажан како помалку чувствителен од серумскиот креатинин при акутна слабост на бубрезите. Сепак, кај пациенти со нормална или благо намалена бубрежна функција и коронарна артериска болест, цистатин Ц бил поврзан со двојно поголем ризик за кардиоваскуларна смрт. Серумскиот креатинин не покажал поврзаност со смртноста.

Поради овие претходни студии, а воедно и воочениот висок број на пациенти со дијагноза на срцева слабост во Клиничкиот центар Битола, бев поттикната да го извршам ова истражување на корелацијата помеѓу БНП кој се лачи од комората

на срцето и стандардните бубрежни биомаркери (уреа и креатинин) како показатели на бубрежната функција, кај пациенти со срцева слабост.

Докажано е дека БНП има важна улога во прогнозата кај пациенти после операција на срце и во ургентни ситуации. Податоците на една американска студија покажуваат дека БНП може да ја подобри ситуацијата кај пациенти со срцева слабост на тој начин што при анализа на крвта неговите покачени вредности помагаат при превенција и рана дијагностика на болеста.

Покрај БНП, во нашето истражување дополнително кај пациентите беше испитуван и тропонинот, кој при нормална срцева работа не треба да е присутен во крвта и токму поради тоа претставува уште еден од маркерите за рана дијагностика на срцева слабост.

Зголеменото ниво на изоформите на срцевиот протеин тропонин кои што циркулираат во крвта се покажа како добар биомаркер за срцеви нарушувања. Најважно меѓу тие наружување е инфарктот на миокардот. Покаченото ниво на тропонин во крвта е показател за некроза на клетките од срцевиот мускул. Нормалната концентрација на тропонин во крвта треба да биде еднаква на 0, па така регистрирање дури и на мали концентрации, укажува на некроза на клетките од срцевиот мускул.

Тропонинот е зголемен кај пациенти со срцева слабост и ја предвидува смртноста и абнормалностите на вентрикуларниот ритам. Тропонинот, исто така, може да укаже на неколку форми на кардиомиопатија, како дилатациона кардиомиопатија, хипертрофична кардиомиопатија или (лево) вентрикуларна хипертрофија, перипартална кардиомиопатија, стрес индуцирана кардиомиопатија, или инфилтративни нарушувања, како што е срцевата амилоидоза.

Вториот начин на класификација на испитаниците од нашата студија е според процентот на ејекциона фракција и полот, односно мажи со $EF < 45\%$ и жени со $EF < 45\%$. По статистичката обработка, добиени се следните резултати:

1. Во однос на вредностите на BNP постои сигнификантна разлика помеѓу мажи и жени ($p < 0.025$).
2. Кај мажи коефициентот на корелација помеѓу CREA и BNP изнесува $r = 0.477$ ($N = 22$; $p < 0.05$) сигнификантно.
3. Кај мажи коефициентот на корелација помеѓу BUN и BNP изнесува $r = 0.342$ ($N = 22$; $p > 0.05$) несигнификантно.
4. Кај мажи не постои корелација помеѓу BNP и тропонин ($r = -0.186$; $N = 22$; $p > 0.05$), несигнификантно.
5. Кај жени коефициентот на корелација помеѓу BUN и BNP изнесува $r = 0.705$ ($N = 6$; $p > 0.05$), несигнификантно.
6. Кај жени коефициентот на корелација помеѓу CREA и BNP изнесува $r = 0.669$ ($N = 6$; $p > 0.05$), несигнификантно.
7. Кај жени не постои корелација помеѓу BNP и тропонин ($r = 0.219$; $N = 6$; $p > 0.05$) несигнификантно.

20. ЗАКЛУЧОК

Влошената бубрежна функција е честа компликација кај пациенти хоспитализирани со срцева слабост и е поврзана со долга хоспитализација и повисока стапка на смрт. Клиничките и лабораториските предиктори се достапни за да се овозможи идентификација при болнички прием на пациентите изложени на поголем ризик од бубрежна инсуфициенција.

Намалувањето на бубрежната работа при присуство на срцева слабост, се повеќе се признава како независен предвидувач на лоша прогноза. Дури и минимални покачувања на серумскиот креатинин се клинички релевантни. Воведувањето на уринарните и серумските биомаркери за идентификување на бубрежната слабост ги нагласуваат раните фази каде бубрежната слабост се јавува во услови на срцева слабост, дури и пред појавата на клиничките знаци.

Од истражувањето спроведено во склоп на овој труд се докажа сигнификантно постоперативно зголемување на креатининот, со тоа се потврдува тезата за продолжен болнички престој на пациентите со дијагноза на срцева слабост.

Како репрезентативна група беа земени пациентите од машки пол. Според статистичката обработка на резултатите, постоперативно тие реагираат полошо од жени.

Значаен податок е дека корелацијата помеѓу креатинин и BNP кај мажите кои се вклучени во оваа клиничка студија е статистички сигнификантна, што говори за поврзаноста меѓу бубрежната и срцевата болест, односно постоење на кардиоренален синдром.

21. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- ¹Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. (2000). *Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure*. Circulation. 11:203-10.
- ²Smilde TD, Hillege HL, Voors AA, Dunselman PH, van VeldHuisen DJ. (2004). *Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction*. Am J Cardiol. 94:240-3.
- ³Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. (2009). *Focused update incor-porated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and ma-nagement of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the Internaition-al Society for Heart and Lung Transplantation*. J Am Coll Cardiol. 53:e1-90.
- ⁴Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. (2008). *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM)*. Eur Heart J. 29:2388-442.
- ⁵ http://www.nhlbi.nih.gov/health//dci/Diseases/hhw/hhw_anatomy.html Преземено на 23 септември 2013 година.
- ⁶http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/About-Heart-Failure_UCM_002044_Article.jsp Преземено на 23 септември 2013 година.
- ⁷<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-failure/basics/definition/con-20029801> Преземено на 23 септември 2013 година.
- ⁸Mant J, Al-Mohammad A, Swain S, Laramie P. Guideline Development Group. (2011). *Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute For Health and Clinical Excellence guideline*. Ann Intern Med. 155(4):252-259.
- ⁹Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. (2006). *Prevalence and impact of Worsening Renal Function in Patients Hospitalized with Decompensated Heart Failure: Results of the Prospective Outcomes Study in Heart Failure*. Eur Heart J. 27:1216–1222. [PubMed: 16624834].
- ¹⁰Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. (2008). *Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: Clinical Implications and Prognostic significance*. Eur J Heart Fail. 10(2):188–195. [PubMed: 18279773].
- ¹¹Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, et al. (2008). *Transient Worsening of Renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome*. Int J Cardiol. 127(2):228–232. [PubMed: 17651843]
- ¹²<https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hf/causes.html> Преземено на 26 октомври 2013 година.
- ¹³<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-failure/basics/causes/con-20029801> Преземено на 26 октомври 2013 година.

- ¹⁴Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. (2004). *Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure*. J Am Coll Cardiol. 43:635–641.
- ¹⁵Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. (2008). *Cardiorenal syndrome*. J Am Coll Cardiol. 52:1527-39.
- ¹⁶Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. (2002). *The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure*. J Card Fail. 8:136-41.
- ¹⁷Schrier RW. (2006). *Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor?* J Am Coll Cardiol. 47: 1-8.
- ¹⁸Klein L, Massie BM, Leimberger JD, et al. (2008). *Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF)*. Circ Heart Fail. 1:25-33.
- ¹⁹K, Navis G, Smilde TD, et al. (2007). *Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction*. Eur J Heart Fail. 9:872-78.
- ²⁰McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. (2004). *Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study*. Circulation. 109:1004-9.
- ²¹Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. (2007). *High prevalence of renal dysfunction and its impact on out-come in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database*. J Card Fail. 13: 422-30.
- ²²Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. (2009). *Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure*. J Am Coll Cardiol. 53:589-96.
- ²³<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-failure/basics/symptoms/con-20029801> Преземено на 31 октомври 2013 година.
- ²⁴http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/WarningSignsforHeartFailure/Warning-Signs-of-Heart-Failure_UCM_002045_Article.jsp Преземено на 31 октомври 2013 година.
- ²⁵Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. (2011). *Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting*. J Am Coll Cardiol. 37:379-385.
- ²⁶Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, et al. (2005). *A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study*. J Am Coll Cardiol. 37:386-391.
- ²⁷W. FRANK PEACOCK IV, MD. (2002). *The B-type natriuretic peptide assay: A rapid test for heart failure*. Cleveland clinical journal of medicine. Volume 69. Number 3.
- ²⁸Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. (2011). *Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screen patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction*. Am Heart J. 141:367-374.
- ²⁹Доц. д-р Татјана Рушковска. (2010). *Клиничка биохемија- скрипта*. Штип. 10-20.

- ³⁰[http://en.wikipedia.org/wiki/Creatine_Kinase_\(CK-MB\)_test](http://en.wikipedia.org/wiki/Creatine_Kinase_(CK-MB)_test). Преземено на 15 декември 2013 година.
- ³¹http://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_marker. Преземено на 15 декември 2013 година.
- ³²You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. (2007). Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am H J* 153: 462–470.
- ³³http://en.wikipedia.org/wiki/Troponin#Prognostic_use. Преземено на 15 декември 2013 година.
- ³⁴Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. (2003). *Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury*. *J Am Soc Nephrol*. 14:2534-43.
- ³⁵Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. (2010). *Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsen-ing renal function in acute decompensated heart failure*. *J Card Fail*. 16:49-54.
- ³⁶Grubb A. (2002). *Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids*. *Clin Nephrol*. 38(Suppl 1):S20-7.
- ³⁷Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. (2000). *Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomeru-lar filtration rate*. *Am J Nephrol*. 20:97-102.
- ³⁸Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. (2008). *Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury*. *J Biol Chem*. 273:4135-42.
- ³⁹Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. (2010). *Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate*. *Heart*. 96:1297-302.
- ⁴⁰http://en.wikipedia.org/wiki/Cardiopulmonary_bypass Преземено на 18 декември 2013 година.
- ⁴¹Mann DL. (2011). *Management of heart failure patients with reduced ejection fraction*. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. chap 28.
- ⁴²Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. *HFSA (2010). Comprehensive heart failure practice guideline*. *J Card Fail*. 16:e1-194.
- ⁴³Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. (2011). *Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure*. *N Engl J Med*. 364:797-805.
- ⁴⁴O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. (2011). *Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure*. *N Engl J Med*. 365:32-43.
- ⁴⁵Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. (2004). *Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial*. *J Am Soc Nephrol* 15: 2195–2203.
- ⁴⁶Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. (2002). *Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial)*. *Am J Cardiol*. 70:479-87.

47. Seong Woo Han, MD and Kyu Hyung Ryu, MD (2011). *Renal Dysfunction in Acute Heart Failure*. The Korean Society of Cardiology. ISSN 1738-5555.
48. Suneel M Udani, MD, MPH and Jay L Koyner, MD (2010). *The Effects of Heart Failure on Renal Function*. *Cardiol Clin.* 28(3): 453–465. doi:10.1016/j.ccl.2010.04.004.
49. Mohammad Sarraf, Amirali Masoumi, and Robert W. Schrier (2009). *Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure*. *Clin J Am Soc Nephrol.* 4: 2013–2026, 2009. doi: 10.2215/CJN.03150509
50. A Palazzuoli, M Gallotta, I Quatrini, R Nuti (2010). *Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) measurement and relevance in heart failure*. *Vascular Health and Risk Management.* 2010;6 411–418.
51. Schrier RW. (2008). *Blood urea nitrogen and serum creatinine. Not married in heart failure*. *Cir Heart Fail.* 1: 2–5.
52. Cesar A. Belziti, Rodrigo Bagnati, Paola Ledesma, Norberto Vulcano, and Sandra Fernandez (2010). *Worsening Renal Function in Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure: Incidence, Risk Factors and Prognostic Implications*. *Rev Esp Cardiol.* 63(3):294-302.
53. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. (2005). *Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J.* 26:384-416.
54. Valerio Verdiani, Vieri Lastrucci, and Carlo Nozzoli (2010). *Worsening Renal Function in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure: Risk Factors and Prognostic Significance*. *International Journal of Nephrology*. Article ID 785974. 5 pages doi:10.4061/2011/785974
55. Martin R. Cowie, Michel Komajda, Tarita Murray-Thomas, Jonathan Underwood and Barry Ticho. (2006). *Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)*. *European Heart Journal.* 27, 1216–1222. doi:10.1093/eurheartj/ehi859.
56. Sunu S. Thomas, MD; Anju Nohria, MD (2012). *Hemodynamic Classifications of Acute Heart Failure and Their Clinical Application*. *Circulation Journal*. *Circulation Journal* Vol.76.
57. Valérie Lindecker-Cournil MD, Roselyne Delaveyne MD (2012). *Heart surgery with or without extracorporeal circulation*. Haute Autorité de Santé. Saint-Denis La Plaine, France
58. Ancona R, Limongelli G, Pacileo G, Miele T, Rea A, Roselli T, Masarone D, Messina S, Palmieri R, Golia E, Iacomino M, Gala S, Calabrò P, Di Salvo G, Calabrò R. (2007). *The role of natriuretic peptides in heart failure*. *Minerva Med.* 98(5):591-602.
59. Thomas J. Wang, MD. (2007). *Significance of Circulating Troponins in Heart Failure*. *Circulation.* 116: 1217-1220 doi: 10.1161.
60. Bonow RO. (2006). *New insights into the cardiac natriuretic peptides*. *Circulation.* 93:1946-1950.
61. Kannel WB. (2008). *Incidence and epidemiology of heart failure*. *Heart Fail Rev.* 5:167–173.

62. Gheorghiade M, Pang PS. (2009). *Acute heart failure syndromes*. *J Am Coll Cardiol*. 53:557–573.
63. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. (2009). *Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 4:2013-26.
64. Christopher A. Fiack, M.D. Harrison W. Farber, M.D. (2006). *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. *The new england journal of medicine*. 355:1828-1831.
65. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. (2009). *Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease*. *J Am Coll Cardiol*. 53:582-8.
66. Damman K, Voors AA, Hillege HL, et al. (2010). *Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality*. *Eur J Heart Fail*. 12:974-82.
67. McCullough PA, Ahmad A. (2011). *Cardiorenal syndromes*. *World J Cardiol*. 3:1-9.
68. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. (2008). *Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance*. *Eur J Heart Fail*. 10:188-95.
69. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. (2006). *Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)*. *Eur Heart J*. 27:1216-22.
70. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. (2004). *Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure*. *J Am Coll Cardiol*. 43:61-7.
71. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. (2007). *Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and metaanalysis*. *J Card Fail*. 13:599-608.
72. Blankstein R, Bakris GL. (2008). *Renal hemodynamic changes in heart failure*. *Heart Fail Clin*. 4: 411–423.
73. Schrier RW, Abraham WT. (1999). *Hormones and hemodynamics in heart failure*. *N Engl J Med* 341: 577–578.
74. Kannel WB. (2000). *Incidence and epidemiology of heart failure*. *Heart Fail Rev*. 5:167–173.
75. Gheorghiade M, Pang PS. (2009). *Acute heart failure syndromes*. *J Am Coll Cardiol*. 53:557–573.
76. Tsuchida K, Tanabe K. (2008). *Plasma brain natriuretic peptide concentrations and the risk of cardiovascular events and death in general practice*. *J Cardiol*. 52(3):212–223.
77. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, Krumholz HM. (2003). *Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalisation with heart failure?* *J Cardiac Fail*. 9:13–25.
78. M. G. Shlipak and B. M. Massie. (2004). *The clinical challenge of cardiorenal syndrome*. *Circulation*, vol. 110, no. 12, pp. 1514–1517.

79. C. Ronco, M. Haapio, A. A. House, N. Anavekar, and R. Bellomo. (2008). *Cardiorenal syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, vol. 52, no. 19, pp. 1527–1539.
80. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. (2004). *Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients*. Am Heart J.147:331-8.